Galassia Neuroscienze

alla ricerca dell'eccellenza

a cura di

Angelo Schenone
Giuliano Galletta

introduzione di

Gianluigi Mancardi

fotografie di

Gianni Ansaldi

interviste a

Gianluigi Mancardi
Angelo Schenone
Mario Amore
Antonio Uccelli
Flavio Mariano Nobili
Paola Mandich
Federico Zara
Matilde Inglese
Laura Bonzano
Gianluigi Zona

GENOVA UNIVERSITY PRESS

Neuroscienze

2

Responsabile Collana

Angelo Schenone
(Università di Genova)

Comitato scientifico

Luana Benedetti
(Università di Genova)
Carlo Gandolfo
(Università di Genova)
Marina Grandis
(Università di Genova)
Alice Laroni
(Università di Genova)
Lucilla Nobbio
(Università di Genova)
Matteo Pardini
(Università di Genova)
Carlo Trompetto
(Università di Genova)

Galassia Neuroscienze

alla ricerca dell'eccellenza

L'attività del DiNOGMI dell'Università di Genova, 2018-2022

a cura di
Angelo Schenone
Giuliano Galletta

introduzione di
Gianluigi Mancardi

fotografie di
Gianni Ansaldi

interviste a
Gianluigi Mancardi
Angelo Schenone
Mario Amore
Antonio Uccelli
Flavio Mariano Nobili
Paola Mandich
Federico Zara
Matilde Inglese
Laura Bonzano
Gianluigi Zona

GENOVA UNIVERSITY PRESS

GENOVA UNIVERSITY PRESS
è il marchio editoriale dell'Università di Genova

Università di Genova

I curatori ringraziano per la loro collaborazione Luca Cristiano, Paola De Ferrari, Francesco Famà, Daniela Gatti, Sonia Lanza.

© 2022 GUP

I contenuti del presente volume sono pubblicati con la licenza
Creative commons 4.0 International Attribution-NonCommercial-ShareAlike.

Alcuni diritti sono riservati

ISBN: 978-88-3618-157-5 (versione a stampa)
ISBN: 978-88-3618-158-2 (versione eBook)

Pubblicato a luglio 2022

Realizzazione Editoriale
GENOVA UNIVERSITY PRESS
Via Balbi, 6 – 16126 Genova
Tel. 010 20951558 – Fax 010 20951552
e-mail: gup@unige.it
https://gup.unige.it

Stampato rispettando l'ambiente da
www.tipografiaecologicakc.it
Tel. 010 877886

INDICE

Prefazione 11
Gianluigi Mancardi

La ricerca in presa diretta 17
Giuliano Galletta

LE INTERVISTE

Eccellenza, la sfida del DiNOGMI 33
Gianluigi Mancardi

Neuroscienze, costellazione di discipline 43
Angelo Schenone

Psichiatria, le nuove frontiere 53
Mario Amore

La sinergia con San Martino e Gaslini 61
Antonio Uccelli

La battaglia contro le demenze 67
Flavio Mariano Nobili

Genetica, dalla clinica alla ricerca 75
Paola Mandich

Dalla genetica alla genomica funzionale: diagnosticare per curare 87
Federico Zara

La rivoluzione della risonanza magnetica 101
Matilde Inglese

Neuroimmagini in movimento 109
Laura Bonzano

La neurochirurgia che riplasma il cervello 117
Gianluigi Zona

TECNOLOGIE E SPAZI 125
Fotografie di Gianni Ansaldi

Gli uomini dovrebbero sapere che da nient'altro, se non dal cervello, derivano la gioia, i piaceri, il riso e gli sport, i dispiaceri e i dolori, l'angoscia, lo sconforto e il lamento. Ed è mediante il cervello, soprattutto, che noi acquisiamo saggezza e conoscenza, e che possiamo vedere e sentire e riconoscere ciò che è illecito e ciò che è giusto, ciò che è cattivo e ciò che è buono, quello che è dolce e quello che è insipido. Ed è sempre a causa dello stesso organo che noi diventiamo pazzi e deliranti, e che ci viene paura e ci assale il panico. Tutte queste cose dobbiamo sopportare da parte del nostro cervello quando questo non è in salute. In questo senso, sono del parere che sia il cervello a esercitare sull'uomo il più grande potere.

Ippocrate, *Sul male sacro*, IV secolo a.C.

Prefazione

Gianluigi Mancardi

Dal 2008 al 2018 ho avuto l'opportunità e la fortuna di contribuire alla trasformazione del Dipartimento, che ora ha l'acronimo DiNOG-MI, di cui sono stato direttore. In questo lasso di tempo siamo passati da un piccolo Dipartimento fra i molti dell'Ateneo Genovese ad uno dei Dipartimenti di Eccellenza del nostro Paese, fra i migliori 20 Dipartimenti Italiani dell'area delle Scienze Mediche. Nel 2008 esisteva il DiNOG, Dipartimento di Neuroscienze, Oftalmologia e Genetica che comprendeva le specialità dell'area delle Neuroscienze (Neurologia, Psichiatria, Neurochirurgia), l'Oftalmologia e la Genetica Medica.

Il DiNOG aveva una sua propria qualità e dignità con settori molto produttivi nelle aree tipicamente Universitarie, come la didattica e la ricerca, ed anche alcuni settori in difficoltà. Allora le decisioni di tipo accademico, gli avanzamenti di carriera, le progettualità di sviluppo erano sostanzialmente compito della Facoltà di Medicina e Chirurgia e poi dell'organo di governo centrale dell'Ateneo, il Senato Accademico, che mediavano le diverse esigenze e richieste dei Dipartimenti e decidevano come risolvere le diverse problematiche Universitarie. Certamente la riforma Gelmini con la legge pubblicata il 14 gennaio 2011 ha cambiato tutto ed ha dato ai Dipartimenti delle capacità organizzative e decisionali prima impensabili. Nel 2012 si trattava di formare i nuovi Dipartimenti Universitari dell'Ateneo di Genova che dovevano avere almeno 40 docenti ciascuno. L'idea vincente di allora fu quella di aggregarsi con il Gaslini, che era già un IRCCS molto produttivo dell'area pediatrica e andava quindi ad unirsi ad alcuni dei settori più attivi ed efficienti dell'area dell'adulto nel polo del San Martino.

D'altra parte il settore di Neuropsichiatria Infantile del Gaslini proveniva dalla Clinica Neurologica dell'Università e lì era nato. Moltissime erano state le collaborazioni scientifiche fra l'Ospedale pediatrico e l'area delle neuroscienze cliniche, la ginecologia e ostetricia nel Dipartimento materno-infantile, la Genetica e l'oftalmologia, in tutta la seconda parte del Novecento.

Molti dei disturbi neuropsichiatrici nascevano nell'età infantile ma si protraevano nella età adulta, così come i disturbi sensoriali o le malattie geneticamente determinate ed era ragionevole creare un percorso che potesse andare dall'età pediatrica all'età adulta e anche senile. Così è nato nel 2012 il DiNOGMI, Dipartimento di Neuroscienze Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno infantili, uno dei 6 Dipartimenti della nuova Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche, con 75 docenti, 63 tecnici-amministrativi, con 14 settori scientifico disciplinari attribuiti, 13 corsi di laurea, 3 corsi di dottorato di ricerca, 12 scuole di specialità. Una forza potenziale enorme che era necessario far funzionare al meglio.

Il Dipartimento aveva comunque acquisito dalla legge Gelmini delle capacità decisionali ed era diventato arbitro del proprio destino con possibilità di organizzare la ricerca, la didattica e il reclutamento di studiosi e docenti. In quegli anni il lavoro è stato quello di sviluppare e fare avanzare i settori e i docenti più meritevoli, facilitare il ricambio generazionale, sostenere i gruppi più produttivi, aiutare le collaborazioni intra ed interdipartimentali, accompagnare verso una riorganizzazione ragionevole e dignitosa i settori meno produttivi, eventualmente reclutando docenti da altri Atenei.

Così a poco a poco tutti i diversi settori sono diventati produttivi ed efficienti, la didattica e la ricerca si sono ulteriormente ampliati e nessun settore è rimasto indietro. Uno sviluppo ulteriore e fondamentale è stato nel 2017 la trasformazione dell'IRCCS San Martino da IRCCS monotematico di Oncologia a IRCCS con due specialità, Oncologia e Neurologia. Non era più possibile allora avere un'unica specialità di riferimento, l'Oncologia, e venne deciso di puntare sulla Neurologia come ulteriore area di ricerca specifica. Questo non per motivazioni di ordine organizzativo o politico, ma semplicemente perché nell'area del San Martino la Neurologia era la più produttiva e il Ministero voleva

Il professor Gianluigi Mancardi con il premio Nobel Rita Levi Montalcini, 29 febbraio 2004

naturalmente puntare sui settori più attivi. Dopo una serie infinita di documenti presentati al Ministero della Salute, *site visits* ministeriali, incontri e valutazioni, il Ministero scelse per il San Martino la Neurologia come specialità di riferimento, oltre all'Oncologia, con l'accordo della Regione Liguria. Devo dire che questo risultato fu, almeno per me, alla fine abbastanza stupefacente perché in quegli anni, nel periodo 2014-2017, mentre le attività universitarie, la ricerca e la didattica, andavano a gonfie vele, eravamo sempre in forte difficoltà con l'aspetto assistenziale del nostro lavoro e con i rapporti con l'Ospedale. L'Ospedale e il DiNOGMI avevano due visioni diametralmente opposte dell'organizzazione assistenziale: era il periodo dei tagli alla spesa sanitaria, delle riduzioni delle Unità Operative, dell'accorpamento entro le mura del San Martino delle Cliniche Universitarie e per tali motivi l'atteggiamento dei vertici dell'Ospedale di allora non era, diciamo, particolarmente di supporto.

Tuttavia eravamo evidentemente abbastanza grandi e forti da potere, almeno in parte, resistere ai numerosi tentativi di ridimensionamento, e al contrario siamo riusciti a sviluppare la parte più tipicamente universitaria e a contenere le perdite, che ci sono state, per quel che riguarda la parte assistenziale. L'IRCCS San Martino, diventando anche IRCCS di Neurologia, e cambiando anche i vertici, è poi mutato negli atteggiamenti e nell'attenzione verso le Neuroscienze, tanto che il nuovo Direttore Scientifico, attualmente in attività, proviene proprio dalla Neurologia. Anche il Dipartimento di Eccellenza, devo dire con onestà, è stato una sorpresa e un successo inaspettato. Avevamo partecipato con interesse al Bando per l'identificazione dei Dipartimenti di Eccellenza, ma non pensavamo di vincere. Invece fra i 350 migliori Dipartimenti Italiani selezionati per la procedura finale, solo il Dipartimento di Fisica e il DiNOGMi dell'Ateneo di Genova erano stati scelti. Il Dipartimento di Fisica e il DiNOGMI erano completamente pari-merito per la produttività scientifica e le attività formative ma l'Ateneo di Genova scelse come *local champion* e miglior Dipartimento dell'Ateneo il DiNOGMI, perché tale riconoscimento offriva delle facilitazioni nella selezione successiva dei migliori 180 Dipartimenti italiani che nella fase finale sarebbero stati alla fine identificati anche sulla base del programma di sviluppo quinquennale. L'area delle Scienze

Mediche era più competitiva dell'area della Fisica e questo determinò la scelta dell'Ateneo di nominarci come i campioni locali. Alla fine il nostro programma di sviluppo ottenne il massimo dei voti e noi, con il Dipartimento di Fisica, diventammo Dipartimento di Eccellenza per 5 anni, dal 2018 al 2022, con importanti fondi a disposizione.

Questo percorso che ho ora descritto è stata una corsa fantastica, piena di lavoro ed interesse, ricchissima di risultati solo alcuni anni fa impensabili. Naturalmente è merito di tutti i docenti e di tutto il personale tecnico amministrativo, perché risultati simili si possono raggiungere solo se c'è una squadra unita, composta da ottimi giocatori, dedicati pienamente al loro lavoro.

La corsa iniziata nel 2012 è proseguita anche in questi ultimi anni, con un ulteriore aumento della produttività scientifica, dimostrando la solidità delle basi e delle diverse componenti del DiNOGMI.

Il Libro che segue, *Galassia Neuroscienze*, entra nel merito dei diversi Settori Scientifico Disciplinari del Dipartimento e avvicina chi legge alla passione e alle qualità dei docenti che rendono possibile l'esistenza di una struttura così piena di entusiasmo, risorse e risultati come il DiNOGMI.

Per quel che mi riguarda è stato realmente un onore e un privilegio lavorare, per tutta la mia vita, accanto a persone di altissima qualità personale e professionale e che hanno dedicato tutto di se stessi per l'avanzamento delle conoscenze in questo settore così importante della medicina e per la cura delle persone che soffrono per complicate e dolorose malattie.

Genova, 19 giugno 2022

La ricerca in presa diretta

Giuliano Galletta

La pandemia ci ha dimostrato come la ricerca scientifica, lungi dal rappresentare quel 'mondo a parte' in cui spesso si tenta di relegarla, è strettamente connessa alla nostra vita e in certi momenti, come abbiamo tutti verificato in questi ultimi due anni, la determina. Allo stesso tempo, però, l'emergenza Covid-19 ha chiarito – se ce ne fosse stato bisogno – come il pregiudizio antiscientifico sia ben vivo e operante in Italia e, in generale, nei Paesi sviluppati. Ciò potrebbe apparire un paradosso, ma in realtà è proprio l'affermarsi della società tecnologica e della cultura di massa che, se da un lato offre infinite possibilità di informazione ed educazione scientifica, dall'altro, soprattutto con l'avvento dei social network, permette la diffusione planetaria di false notizie, leggende metropolitane, teorie complottistiche intorno alle quali si aggregano gruppi sociali e di opinione, anche di grandi dimensioni, ma con caratteristiche che potremmo definire 'tribali'. Questa disinformazione è sempre dannosa ma lo è particolarmente quando riguarda tematiche mediche. Questo libro vuole provare a raccontare 'in presa diretta' l'esperienza quotidiana della ricerca, della didattica e della cura, attraverso le testimonianze dei protagonisti e le immagini dei laboratori e delle strumentazioni. Un viaggio alla scoperta del Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili dell'Università di Genova (DiNOGMI), che nel 2017 si è aggiudicato la qualifica di Dipartimento di Eccellenza. Ciò ha permesso al Dipartimento di ottenere un finanziamento di 8 milioni di euro, che è stato utilizzato negli anni 2018-2022. Risorse investite in assunzioni, tecnologie innovative e attività didattiche di elevata qualificazione (vedi tabelle). L'istituzione dei Dipartimenti di

Eccellenza da parte del Ministero dell'Università e della Ricerca – una novità assoluta per l'Italia – è regolata dalla legge n. 232 del 2016 (legge di bilancio 2017) e si prefigge l'obiettivo di individuare e finanziare, con cadenza quinquennale, i 180 migliori Dipartimenti delle Università Statali, in ogni settore dello scibile. Si tratta di Dipartimenti che spiccano per la qualità della ricerca prodotta e dei progetti di sviluppo, ai quali la legge ha destinato un budget complessivo annuale di 271 milioni, per un importo totale di 1 miliardo e 400 milioni di euro. Quest'anno si conclude il primo ciclo, ma il bando ministeriale è stato già riproposto per il quinquennio 2023-2027. L'Ateneo genovese si è aggiudicato il bando con due Dipartimenti, il Dipartimento di Fisica (DIFI) e, per l'appunto, il DiNOGMI. Il progetto di sviluppo del DiNOGMI era basato su tre aree di ricerca: Genetica, Imaging e Neurooncologia. Il primo obiettivo era quello di migliorare in maniera significativa la produttività scientifica, ovvero la pubblicazione di articoli sulle riviste accreditate internazionali. Ciò è potuto avvenire attraverso una crescita interdisciplinare garantita dai settori trasversali di Genetica e Imaging e accelerando lo sviluppo della Neurooncologia, settore strategico per la Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche. Altrettanto strategica è stata l'integrazione del Dipartimento universitario con i due IRCCS, gli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico genovesi, San Martino e Gaslini, con cui la maggior parte dei docenti del DiNOGMI è convenzionata. Per monitorare tale complessa attività sono stati individuati cinque indicatori di risultato:

1) crescita della produzione scientifica qualitativa e quantitativa;
2) acquisizione di progetti competitivi nazionali o internazionali e di studi osservazionali e trials terapeutici;
3) implementazione della strumentazione scientifica attraverso acquisti mirati allo sviluppo delle diverse aree;
4) reclutamento di personale docente e tecnici di laboratorio strategici allo sviluppo delle tre aree specifiche;
5) diffusione scientifica e disseminazione delle conoscenze e risultati della ricerca. Queste verifiche si sono dimostrate positive tanto che l'analisi finale del progetto da parte del Ministero ne ha confermato i risultati.

Ma dietro ai dati quantitativi di questo successo ci sono donne e uomini in carne e ossa e dieci di loro si sono raccontati in questo volume. Volendo individuare un filo rosso che colleghi tutte le interviste lo si potrebbe indicare in almeno quattro caratteristiche condivise: assoluta dedizione alla professione («Ho una passione enorme per il mio lavoro», l'ha sintetizzata la genetista Paola Mandich), attenzione prioritaria al paziente, prospettiva internazionale, consapevolezza della necessità del superamento dei confini disciplinari. La novità dei Dipartimenti di Eccellenza era arrivata alla fine di un ciclo storico caratterizzato dalla crisi economica e dai tagli alla spesa pubblica. Come spiega Gianluigi Mancardi – Professore di Neurologia e Direttore del DiNOGMI sino al 2018, che ha redatto il progetto scientifico: «Il DiNOGMI è nato in un momento difficile, anche se produttivo, molte Cliniche sono state chiuse, ad esempio la Clinica Chirurgica in via De Toni, il Dimi è stato molto ridimensionato, così come la Clinica Neurologica. Sto parlando degli anni dal 2015 al 2018, con tagli enormi alla spesa sanitaria e universitaria. La parola d'ordine era chiudere le Cliniche e portare tutto dentro l'Ospedale».

Oggi la speranza è che, dopo la drammatica esperienza della pandemia e con i fondi del PNRR (Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza), il nostro Paese cambi finalmente passo sui fronti vitali della sanità e della ricerca. «La pandemia – spiega Antonio Uccelli, Professore di Neurologia, Direttore Scientifico del San Martino – ha dimostrato che le risposte che la Sanità ha saputo dare non sempre sono state adeguate. Ci ha messo di fronte a una situazione che è diametralmente opposta rispetto a quella in cui siamo abituati a curare: in malattie come il cancro la logica è quella della concentrazione delle risorse in un unico ambito, cioè la concentrazione delle competenze e degli strumenti in un unico centro, dove si possa fare la diagnostica migliore possibile. Nel caso delle malattie infettive, abbiamo visto che concentrare tutto in un unico centro è fortemente penalizzante per la Sanità. Se mancano i filtri periferici che ci permettono di gestire il paziente prima che venga in Ospedale succede che il paziente che accede al Pronto Soccorso e poi entra in Ospedale pone a serio rischio di paralisi il resto dell'attività ospedaliere; a titolo di esempio su 1200 posti letto al San Martino durante la prima ondata ne abbiamo avuti più di 500 occupati dai malati con il Covid con il risulta-

to che molti pazienti con malattie serie come il cancro o l'Alzheimer non sono state seguite adeguatamente o in alcuni casi non hanno neppure potuto essere curate e financo diagnosticate».

La sclerosi multipla

Genova è stata uno dei centri più importanti per lo studio della sclerosi multipla. Gianluigi Mancardi, punto di riferimento internazionale e pioniere della terapia attraverso il trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche, sintetizza così la situazione della malattia: «La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria autoimmune. Oggi riusciamo a controllare l'infiammazione, abbiamo però armi spuntate contro la degenerazione, su cui sappiamo molto meno. Riusciamo a fare una diagnosi precoce con la risonanza magnetica, oltre che con la clinica e gli usuali esami; ci sono molte terapie a disposizione, nel 1996 ne avevamo zero e ora, a distanza di 25 anni, esistono ben venti tipi di farmaci, quindi possiamo, sulla base del decorso clinico, scegliere il tipo di farmaco più indicato. La malattia non è stata però ancora vinta, perché quando diventa progressiva subentra la fase degenerativa, il motore si rompe e non riusciamo più ad aggiustarlo. Quindi bisogna fare terapia precocemente e se possibile evitare che il paziente entri nella fase progressiva, in cui le armi sono molto meno efficaci. I passi avanti sono enormi, è uno dei settori della neurologia in cui sono stati fatti più progressi negli ultimi trent'anni, anche se, purtroppo, una cura definitiva non c'è ancora».

Oltre alla sclerosi multipla al centro dell'attività del DiNOGMI ci sono le più importanti malattie neurologiche: l'Alzheimer e gli altri tipi di demenza, come la Demenza a Corpi di Lewy, il Parkinson, le malattie neuromuscolari, le cefalee, l'ictus, la Corea di Huntington, oltre alle malattie psichiatriche e ai tumori del sistema nervoso. Per combatterle il Dipartimento mette in campo le più avanzate specializzazioni. «Il DiNOGMI ha una vocazione multidisciplinare per definizione – spiega Angelo Schenone, Professore di Neurologia e Direttore del Dipartimento – infatti, vi sono rappresentati 14 Settori Scientifico-Disciplinari che hanno tutti a che fare con le Neuroscienze e spaziano

dalla Neurologia infantile e dell'adulto alla Psichiatria, dalla Genetica alla Pediatria, dalla Fisiatria alla Fisioterapia, senza trascurare le scienze di base come la neurobiologia, la Fisica o l'Informatica e le discipline chirurgiche come l'Oftalmologia o la Ginecologia. È proprio in ragione di questa multidisciplinarietà che il DiNOGMI ha raggiunto risultati eccellenti nel campo della ricerca ma anche della assistenza». Il cervello, con i suoi cento miliardi di neuroni, è il sistema più complesso che la Natura abbia creato, ma i suoi meccanismi di funzionamento restano, per molti aspetti, ancora sconosciuti.

«Uno dei grandi misteri del cervello e del sistema nervoso – osserva ancora Schenone – è come si riesca a trasformare l'energia meccanica o radiante in energia chimica e poi elettrica, che è quello che fa il cervello in ogni momento. Cioè l'energia meccanica determina la liberazione di mediatori chimici che producono impulsi elettrici che trasmettono il messaggio da una cellula nervosa all'altra, per arrivare alla corteccia cerebrale, dove noi possiamo registrare questa attività elettrica».

La malattia mentale

Per molto tempo Neurologia e Psichiatria hanno proceduto parallelamente, ma senza molti contatti. Oggi, grazie alle Neuroscienze, si sta verificando una nuova convergenza. «Negli anni Novanta – spiega Mario Amore, Professore di Psichiatria e Direttore del DiNOGMI dal 2018 al 2021 – sono venute sempre più alla luce le basi biologiche della malattia mentale. Questa realtà è ormai ineludibile. Aldilà di alcuni aspetti comportamentali che possono rimandare a dimensioni psicologiche ed emozionali, reattive o di disagio, esiste un punto di fondo che è la base biologica della malattia mentale. Che la schizofrenia sia una malattia su base organica, e lo stesso la depressione, è ormai scientificamente accertato. Quello che non va mai dimenticato però – prosegue Mario Amore – è che la Psichiatria è una disciplina che deve fare più che mai attenzione alla persona, ai rapporti interpersonali, all'ascolto. Il mantenimento di una relazione terapeutica non può prescindere dai principi di fondo di ogni relazione umana, basati sullo scambio di affetti, emozioni e contro-emozioni, quindi transfer e contro-transfer. Tutto questo appartiene

a ogni disciplina medica, perché il paziente non è soltanto una collezione di organi da 'riparare'. Nel caso della Psichiatria questa sfera affettiva è però anche uno strumento di conoscenza, parte integrante della cura».

L'Alzheimer e le altre demenze

Nel linguaggio comune, spesso Alzheimer è sinonimo di demenza ma le cose non stanno così, come precisa Flavio Mariano Nobili, Professore di Neurologia e Coordinatore del Centro per i Disordini Cognitivi e le Demenze dell'IRCCS San Martino: «Ci sono molte altre malattie che purtroppo conducono a demenza, parliamo soprattutto della demenza a Corpi di Lewy, delle malattie cerebrovascolari e dello spettro delle demenze fronto-temporali. L'Alzheimer rappresenta 'solo' circa la metà dei casi. Le persone che si ammalano di Alzheimer, sono asintomatiche per lunghi anni. In questa fase il paziente gestisce normalmente la sua vita, pur avendo già la malattia, e infine la demenza arriva solo nella fase finale. Se consideriamo che la malattia dura circa 40 anni possiamo grossolanamente dire che per i primi 25 la persona è asintomatica, per circa 5 anni ha sintomi lievi e infine sviluppa la demenza negli ultimi 10. Quindi la demenza copre non più del 25% del decorso della malattia». Oggi siamo in grado di intercettare la malattia al primissimo insorgere dei sintomi ma anche già nella fase asintomatica, qualora avessimo farmaci efficaci, usando il dosaggio di proteine enormemente aumentate o diminuite nel liquor cefalorachidiano e neuroimmagini con metodica PET.

Nell'Alzheimer c'è anche un'importante componente ambientale. «Se noi fossimo tutti Einstein, per così dire – aggiunge Flavio Mariano Nobili – i sintomi dell'Alzheimer inizierebbero cinque anni dopo, l'età media dell'insorgenza dei sintomi salirebbe, ad esempio, da 72 a 77 anni. È quindi molto importante l'attività intellettuale, 'l'allenamento del cervello'. Fino a trent'anni fa si parlava di demenza senile, e basta, ma non ha senso. Ci sono dementi a 45 anni e persone di 95 perfettamente lucide. Una volta c'era questo atteggiamento nichilistico, rassegnato, si diceva 'è vecchio' e non si andava oltre. Oggi ci sono in sperimentazione farmaci in grado di rallentare la malattia, non ancora di batterla ma di ridurre i sintomi».

Genetica medica

Dopo il completamento della mappatura del genoma umano, conclusosi recentemente, la Genetica è diventata la scienza in cui si ripongono le maggiori aspettative per la terapia di molte malattie fino ad ora incurabili.

«Mi piace considerare la Genetica Medica una disciplina trasversale alle altre branche della Medicina – spiega Paola Mandich, Professoressa di Genetica, Direttore della UOC (Unità Operativa Complessa) di Genetica Medica dell'IRCCS San Martino – la Genetica Medica è quella parte della Medicina che si occupa delle patologie ereditarie ma non solo. Vorrei sottolineare che il genetista medico non vive in laboratorio tra le provette occupandosi solo di geni e di altre cose strane, ma è invece uno specialista che sta in ambulatorio, vede il paziente, ne valuta le caratteristiche cliniche e gli esami strumentali e cerca di formulare una diagnosi attraverso le sue competenze di tipo multidisciplinare. Forse la cosa che distingue il genetista medico dai suoi colleghi è proprio l'approccio multidisciplinare ai pazienti».

«L'obiettivo di ogni terapia genica – prosegue Paola Mandich – è quello di impedire che il difetto genetico crei il danno, sostituendo il gene malato nelle cellule dell'organismo. Questo si può ottenere abbastanza facilmente nelle cellule del sangue: si fa un prelievo di midollo osseo, si trasforma la cellula ematopoietica e la si reinserisce con lo stesso approccio utilizzato per i trapianti di midollo nelle leucemie. Ma non si può fare per tutte le cellule del nostro organismo, alcune sono più accessibili, altre meno. Il sistema nervoso centrale è il meno accessibile di tutti e può essere raggiunto, ad esempio, con una puntura lombare che inietti nello spazio liquorale un farmaco che blocchi il meccanismo patologico».

«In alcune malattie – aggiunge Paola Mandich – siamo abbastanza avanti, ad esempio nella atrofia muscolare spinale. Tra le terapie geniche alle quali stiamo collaborando una riguarda la Corea di Huntington, di cui il DiNOGMI e il Policlinico IRCCS San Martino Genova sono i centri di riferimento».

Un'altra frontiera della ricerca è quella delle cellule staminali indotte, come racconta Federico Zara, Professore di Genetica, Direttore dell'Unità di Genetica Medica del Gaslini: «Da qualche anno usiamo

un metodo di riprogrammazione cellulare ideato dai premi Nobel John B. Gurdon e Shinya Yamanaka. Si preleva una cellula della pelle del paziente, portatrice di una mutazione; la cellula viene trattata con specifiche molecole che ne guidano una regressione al livello di cellula staminale, per così dire, la ringiovaniscono. Infine, la cellula staminale si può trasformare in cellula neuronale (o in altri tipi cellulari), grazie a ulteriori specifici trattamenti. Si ricrea così una popolazione di neuroni del paziente a partire dalla pelle. Possiamo in questo modo studiare le proprietà del neurone, senza dover accedere al cervello. Quindi abbiamo disponibili su vetrino i neuroni dei pazienti affetti dalle diverse patologie di interesse e ne studiamo le proprietà; ad esempio, proprietà elettriche e morfologiche. Nel caso dell'epilessia le crisi sono sottese da ipereccitabilità e originano scariche eccessive, sincrone e incontrollate. In relazione a ciò analizziamo se questi neuroni hanno attività elettrica alterata. A questo punto è possibile ipotizzare l'utilizzo di un farmaco che intervenga su quella caratteristica specifica della cellula. La cellula diventa così, alla fine, un piccolo laboratorio che ci consente di acquisire nuove conoscenze e di progredire».

Le neuroimmagini

«Le neuroimmagini hanno radicalmente trasformato la ricerca, sia quella di base che quella applicata – spiega Matilde Inglese, Professoressa di Neurologia, responsabile del Centro Sclerosi Multipla della Clinica Neurologica – perché è grazie soprattutto alla risonanza magnetica, ma anche a PET (Tomografia a Emissione di Positroni) e TC (Tomografia Computerizzata), che riusciamo ad anticipare la diagnosi delle malattie neurologiche. Inoltre, le tecniche di Neuroimaging avanzato ci stanno aiutando a capire sempre meglio come funziona il cervello, sia in condizioni fisiologiche sia quando affetto da un trauma o da una malattia. Queste immagini ci permettono di vedere tanti dettagli anatomici che sembra quasi di guardare il cervello di soggetti vivi al microscopio e forniscono l'opportunità di studiare le alterazioni indotte dalle malattie, aprendo una finestra sul cervello nel soggetto in vita».

«Le tecniche di Neuroimaging avanzato – prosegue Matilde Inglese – ci permettono di fare quasi un'analisi neuropatologica in vivo, cioè non solo riusciamo a vedere meglio i dettagli morfologici ma possiamo anche quantificare i vari componenti del cervello come mielina, cellule neuronali con i loro assoni, dendriti e sinapsi, e capire se sono stati danneggiati».

Per Laura Bonzano, Professoressa di Bioingegneria, docente di Scienze Tecniche Mediche Applicate «la nuova frontiera delle neuroimmagini è studiare l'attività della corteccia cerebrale in movimento. Esistono nuovi strumenti che possono consentire un'analisi del paziente in movimento, persino durante un gesto sportivo. Attraverso una cuffia si può studiare il paziente in un ambiente ecologico, mentre svolge le sue normali attività. Anche nei bambini molto piccoli, uno o due anni, che magari guardano un cartone animato o giocano».

Le neuroimmagini svolgono ormai un ruolo importante anche sul fronte della riabilitazione. «Una riabilitazione efficace – aggiunge Laura Bonzano – può avere degli effetti visibili a livello cerebrale, nella riorganizzazione dei circuiti, sfruttando la plasticità del sistema nervoso. Il cervello crea nuovi percorsi, nuove reti funzionali. Può accadere che due strutture che in un soggetto sano non funzionano insieme, arrivino a 'collaborare' per compensare il danno».

Neurooncologia

«La Neurooncologia, che tratta le patologie oncologiche del sistema nervoso centrale, in realtà non è una branca della Medicina, ma la coagulazione di più branche: la Neurochirurgia, la Neuroradiologia, la Radioterapia, l'Oncologia Medica, l'Anatomia Patologica, solo per citarne alcune». Gianluigi Zona, Professore di Neurochirurgia, Direttore dell'UOC (Unità Operativa Complessa) Clinica Neurochirurgica e Neurotraumatologica dell'IRCCS San Martino spiega: «le nuove tecniche microchirurgiche, come l'operazione in pazienti in stato di veglia, l'integrazione in sala operatoria delle neuroimmagini, l'utilizzo della neurofisiopatologia intraoperatoria, permettono di ottenere un risultato importantissimo, che io chiamo 'la resezione funzionalmente massimale'. Ovvero si asporta tutto quello che si può del tumore fer-

mandosi dove si incontra la funzione. Questo ha una valenza di ricerca elevatissima perché ci è capitato molte volte – e questo è il fascino del nostro cervello e della sua cosiddetta 'plasticità' neuronale – di esserci fermati in un primo intervento, di aver rivalutato il paziente a distanza e quelle aree funzionali che prima rappresentavano il confine invalicabile oltre il quale non si poteva andare con la resezione, si sono modificate». Il cervello 'si adatta' alla nuova situazione.

«Ciò può avvenire spontaneamente – prosegue Gianluigi Zona – o, in alcuni casi, anche attraverso una procedura di stimolazione magnetica transcranica. Se noi, in fase di riabilitazione, stimoliamo certe zone del cervello a funzionare al posto di altre zone, queste ultime possono poi essere sacrificate, asportando zone più ampie di tumore con un secondo intervento».

La coscienza

A partire da un danno, da una disfunzione, da una malattia le Neuroscienze stanno tentando di capire come funziona il cervello e in ultima istanza, a rispondere a una domanda fondamentale che l'umanità si pone fin dai primordi, che cos'è la coscienza? Come ha scritto il Neuroscienziato S. Ramachandran Vilayanur:

> Stiamo per assistere alla rivoluzione in assoluto più grande: la comprensione del cervello umano. Sarà senza dubbio una svolta epocale della storia, perché, diversamente dalle precedenti rivoluzioni scientifiche, non riguarda la cosmologia o la fisica, ossia il mondo esterno, bensì noi stessi e l'organo che ha reso possibili i progressi passati. Le scoperte in questo campo avranno una profonda influenza non solo sul mondo scientifico, ma anche su quello umanistico e contribuiranno forse a colmare quel divario tra le 'Due culture' che C.P. Snow stigmatizzò alla fine degli anni Cinquanta: la scienza da un lato e l'arte, la filosofia e la letteratura dall'altro[1].

[1] S. Ramachandran Vilayanur, *Che cosa sappiamo della mente*, Mondadori, Milano, 2004.

I FINANZIAMENTI

Reclutamento Personale	€ 4.788.000,00
Infrastrutture	€ 2.356.000,00
Premialità	€ 135.000,00
Attività didattiche di elevata qualificazione	€ 721.000,00
Totale finanziamento ministeriale	**€ 8.000.000,00**

LE ASSUNZIONI

Ruolo	**SSD**	**Data di attivazione**
n. 1 Tecnico Biologo	SSD MED/03 Genetica	2018
n. 1 Ricercatore a tempo determinato di tipo B	SSD MED/27 Neurochirurgia	2019
n. 1 Professore Ordinario	SSD MED/03 Genetica Medica	2019
n. 1 Ricercatore a tempo determinato di tipo B	SSD MED/50 Scienze Tecniche Mediche Applicate	2019
n. 1 Ricercatore a tempo determinato di tipo A	SSD MED/03 Genetica Medica (risorse proprie dipartimento)	2019
n. 1 Professore Associato (passaggio da Ricercatore a tempo indeterminato)	SSD MED/03 Genetica Medica	2020
n. 1 RTD Ricercatore a tempo determinato di tipo A	SSD MED/27 Neurochirurgia (risorse proprie dipartimento)	2020
n. 1 Ricercatore a tempo determinato di tipo A	SSD MED/50 - Scienze Tecniche Mediche Applicate (risorse proprie dipartimento)	2021

LE STRUMENTAZIONI

- Set di periferiche per le stimolazioni durante la risonanza funzionale
- Microscopio elettronico (cofinanziamento bando Grandi Attrezzature)
- Sistema di analisi cinematica del movimento e comportamentale
- Modulo di sintesi tracciante radioattivo per proteina Tau e altre proteine markers di degenerazione e/o infiammazione per la PET
- Sistema di Neuronavigazione stereotassica
- Apparecchiatura Nucleic acid extraction system + centrifuga (Genetica Medica)
- Sistema MRI preclinico ad alto campo 7 Tesla
- Sistema di stimolazione magnetica transcranica (TMS)
- Sistema EEG ad alta densità di canali, MRI-compatibile, per l'acquisizione simultanea di immagini e dati EEG
- Computer Cluster per l'analisi computazionale di 'big-data'
- Aggiornamento Tecnologico Microscopio Leica (Neurochirurgia)
- Sistema Completo per concentrare campioni biologici di volume diverso
- Fantoccio per risonanza magnetica per misure di controllo di qualità di acquisizioni di spettroscopia

LE INTERVISTE

PNEUMOENCEPHALOGR
BRAIN EDEMA
HEAD INJURIES

Eccellenza, la sfida del DiNOGMI

Gianluigi Mancardi (Savona, 1947), già Professore Ordinario di Neurologia all'Università di Genova, Direttore del DiNOGMI e della Clinica Neurologica sino al 2018, Presidente della Società Italiana di Neurologia dal 2017 al 2019, Presidente del Comitato Scientifico dell'Associazione Italiana Sclerosi Multipla.

Professore, il DiNOGMI nasce nel 2012 in seguito alla riforma Gelmini.

È in quel momento che i Dipartimenti diventano molto importanti. Prima erano un'entità sostanzialmente amministrativa, contavano poco sul piano dell'organizzazione della ricerca scientifica e del reclutamento. Dopo la riforma il Dipartimento diventa centrale mentre le Facoltà, di fatto, si ridimensionano molto e si trasformano in Scuole. Il cuore è quindi il Dipartimento, dove si programma la ricerca e si decide il reclutamento dei docenti. Per le nuove assunzioni il Dipartimento ha a disposizione dei punti organico e deve stabilire come utilizzarli. Nel DiNOGMI sono presenti neurologi, psichiatri, psicologi neurochirurghi, genetisti, oculisti, pediatri, chirurghi pediatri, neuropsichiatri infantili, ginecologi, fisiatri e fisioterapisti e bisogna decidere in quali settori reclutare e quando, sempre ovviamente attraverso concorsi.

I docenti del DiNOGMI sono convenzionati e lavorano anche negli ospedali?

Sì, quasi tutti. Avevamo ancora alcuni docenti che, per motivi personali, non volevano avere niente a che fare con la Sanità, coi Direttori Generali, con i pazienti e si limitavano a fare attività didattica e ricerca. Sono però figure abbastanza rare, perché noi siamo un Dipartimento clinico e dobbiamo curare le persone; la nostra ricerca ha comunque sempre risvolti clinici. I nostri posti letto sono decisi dalla convenzione tra Università e ospedali e, in ultima istanza, dalla Regione Liguria.

Nel 2017 nasce il progetto dei Dipartimenti di Eccellenza.

Succede che il Ministero dell'Università e della Ricerca fa un bando per finanziare i migliori 180 Dipartimenti italiani, in tutti i settori del sapere. Il DiNOGMI partecipa a questo bando, mettendo in campo la sua produttività scientifica. Viene stilata quindi una classifica nazionale, dove ci sono i migliori 350 Dipartimenti universitari italiani che però, a quel punto, devono presentare un progetto di sviluppo per il successivo quinquennio che viene valutato da una commissione ministeriale che sceglie alla fine i 180 Dipartimenti di Eccellenza della nostra nazione. Dell'Ateneo genovese sono risultati vincitori il Dipartimento di Fisica e il nostro. Un grande risultato di cui però l'opinione pubblica non ha saputo poi molto, nel tipico stile dell'*understatement* ligure.

Come sono stati utilizzati questi finanziamenti?

Per la ricerca, per acquistare strumenti e assumere docenti. Ad esempio abbiamo comprato una risonanza magnetica per animali, strumenti per la neurochirurgia, una pedana, sensori e telecamere per l'analisi del cammino, che ci permette di valutare le alterazioni e impostare trattamenti di tipo riabilitativo, e nuovi materiali per l'analisi genetica.

La risonanza per gli animali serve, ovviamente, per la sperimentazione, per la ricerca.

Un apparecchio del genere non esisteva in Liguria, serve non solo per il nostro Dipartimento ma per tutta la ricerca animale, sui piccoli animali come topi e ratti.

Quante sono state le assunzioni?

Avevamo programmato di assumere un genetista, un Professore Ordinario di Genetica Medica, perché l'allora Professore Ordinario, Roberto Ravazzolo, era andato in pensione. Un genetista era molto importante, non solo per San Martino, perché nel Dipartimento avevamo il Gaslini e per tale Istituto la Genetica è cruciale. Ci serviva un fisico, per le neuroimmagini, e volevamo sviluppare la Neurooncologia. Questi erano i tre settori su cui abbiamo puntato, anche perché avrebbero avuto rica-

dute su tutti gli altri, nel senso che le neuroimmagini servivano a tutti, dagli psichiatri ai neurologi, dai neuroradiologi ai neurochirurghi. Quindi abbiamo assunto ricercatori in tutti i settori disciplinari più importanti: la Neurologia, la Psichiatria, la Neurochirurgia, l'Oculistica, la Pediatria, anche la Neuropsichiatria Infantile, la Psicologia e la Riabilitazione. Caratteristica del nostro Dipartimento è di avere al suo interno i due IRCCS liguri, il San Martino e il Gaslini. Siamo diventati improvvisamente molto forti nel reclutamento in settori importanti.

Si tratta di contratti a tempo indeterminato?

Dipende. Ci sono ricercatori a tempo determinato, per tre anni, rinnovabili, come in tutti gli Atenei, poi si stabilizzano in normali concorsi o vanno via. Devo dire che nel periodo del progetto tutti i ricercatori a tempo determinato sono stati stabilizzati.

Il vantaggio è che questa volta c'erano le risorse?

I punti organico, per semplificare, equiparabili al denaro: più punti organico ottieni e più assunzioni puoi permetterti.

Se assumete un ordinario lo dovrete pagare fino alla pensione. Ma questi finanziamenti che avete adesso finiscono.

Bastano comunque, diciamo, per coprire almeno in parte i costi. Il Dipartimento per fare un concorso ha bisogno dell'approvazione del Senato Accademico, il Governo dell'Ateneo. Però la decisione del Dipartimento ha un peso importante. Parlo del Dipartimento universitario, perché i Dipartimenti ospedalieri contano meno. In Ospedale il potere decisionale è in mano alla Direzione Generale, alla Direzione Sanitaria e Scientifica. Nel Dipartimento universitario no, nel bene e nel male, c'è una maggiore capacità deliberativa.

Il provvedimento ministeriale ha sollevato anche delle critiche?

Naturalmente ci sono tutta una serie di limiti. Faccio un esempio: un grande Dipartimento può avere 60 docenti, di questi 10 sono bravissimi, tra i migliori del loro settore, ce ne sono invece 20 che fanno poco.

La media di questo Dipartimento, dove pure ci sono 10 persone di qualità eccezionale, si abbassa rispetto a un Dipartimento dove, invece, ci sono 60 docenti quasi tutti bravi e che ha perciò una media più alta. Questa è una delle critiche più forti che sono state mosse alla legge sui Dipartimenti di Eccellenza: i grandi ricercatori possono anche rimanere esclusi.

Non bastano quindi i grandi ricercatori per definire l'Eccellenza di un Dipartimento, serve la qualità media.

Il problema che noi avevamo, come gli altri Dipartimenti, è che, in casa, non tutti fanno i 100 metri in 10 secondi netti. C'erano anche quelli che non pubblicavano, o pubblicavano molto poco, che abbassavano fortemente la media. È chiaro che, su questo fronte, c'è stato un grande lavoro da fare; io per molti anni ho cercato di ridurre i non produttivi, quelli che si limitavano alla didattica e all'assistenza, e che non facevano ricerca.

Al DiNOGMI si fa anche ricerca di base?

Sì, ma prevalentemente si fa ricerca applicata. Fanno parte del DiNOGMI non solo medici, ma anche biologi, genetisti e ricercatori che sperimentano su animali o su colture cellulari, in ogni caso è quasi sempre ricerca che ha ricadute cliniche. La Neurologia è nata tanti anni fa come ricerca di base, le malattie neurologiche ne hanno bisogno perché sulla loro natura c'è ancora molto da scoprire. Noi, alla fine, siamo diventati un Dipartimento clinico e la ricerca rimane in gran parte clinica; i laboratori di base, che prima erano dentro le Cliniche, sono stati chiusi o trasferiti dentro l'Ospedale, ad esempio al CBA. Io mi sono formato quando le Cliniche erano delle specie di piccoli castelli o collegi, dove si faceva tutto: la cura, la ricerca applicata, la didattica, anche la ricerca di base. Poi le cose sono cambiate e l'Ospedale ha assunto molta importanza.

L'Ospedale San Martino è diventato un istituto di ricerca.

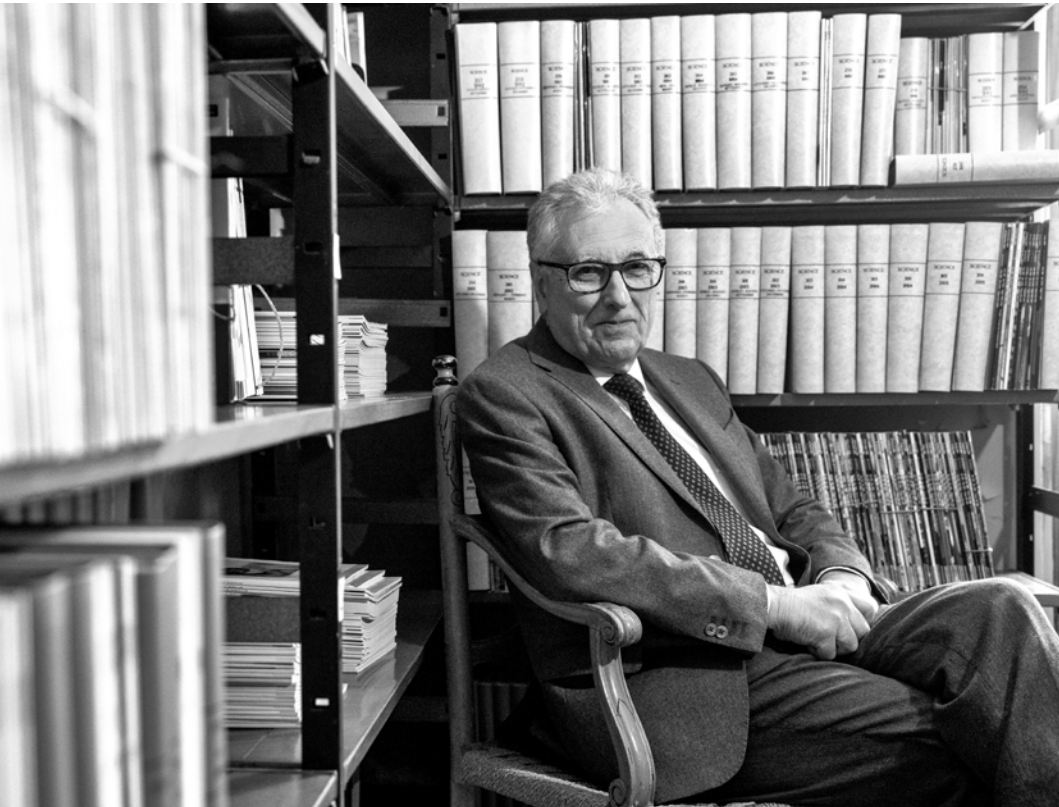
Si, è divenuto un istituto di ricerca e i vari laboratori dove si faceva ricerca sono stati progressivamente chiusi e trasferiti tutti all'interno dell'Ospedale. Non c'è dubbio che serviva una razionalizzazione, ma, a mio parere, si poteva fare molto meglio.

L'assorbimento dell'IST (l'Istituto Tumori di Genova) nel San Martino, secondo lei, è stato un fatto positivo?

Credo che sia stato inevitabile, perché l'IST costava molto, non era più sostenibile economicamente e bisognava anche affiancare all'Oncologia un'altra specialità. Quindi l'assorbimento dell'IST a mio parere è stato un fatto positivo.

Quindi tutto quel patrimonio di competenze dell'IST è rimasto inglobato nel San Martino?

Il San Martino è diventato IRCCS nel 2011, come Neuroscienze siamo entrati nel 2017. È stato un lungo percorso che ha portato prima alla creazione di un IRCCS di Oncologia, poi di un IRCCS di Oncologia e Neuroscienze, perché l'IRCCS deve avere una sua caratterizzazione e una sua specificità e non può essere IRCCS e basta, deve avere una missione definita. Ovviamente però il fatto di essere un IRCCS



è un traino e uno stimolo anche per le altre specialità. Le specificità dell'IRCCS San Martino sono comunque l'Oncologia e le Neuroscienze. Il Ministero valuta l'IRCCS sulla base dei lavori di Oncologia e Neuroscienze, non sulla base di lavori scientifici che non abbiano al loro interno questi settori.

In sostanza, per il San Martino, si tratta dell'eredità dell'IST?

Sì, è l'eredità dell'IST. Invece noi siamo arrivati dopo, ci hanno preso perché eravamo molto attivi e bravi sul piano scientifico. Non credo fossimo particolarmente simpatici ai vertici aziendali dell'epoca, ma la scelta alla fine è stata questa perché era necessario privilegiare la qualità.

Però oggi il Direttore Scientifico del San Martino, il Professor Antonio Uccelli, è un neurologo e docente del DiNOGMI.

Sì, perché poi abbiamo fatto strada! Il Direttore Scientifico del San Martino non può essere che oncologo o neurologo. Il precedente era un oncologo, il Professor Manlio Ferrarini, medico e ricercatore di grande levatura. Il successivo è stato un neurologo, com'è giusto che sia. Il Professor Antonio Uccelli è altrettanto bravo e sa fare molto bene il suo lavoro.

Lei ha molto studiato la sclerosi multipla ed è Presidente del Comitato Scientifico dell'AISM. Può fare un punto sullo stato dell'arte, le terapie, le speranze di sconfiggere questa malattia?

La sclerosi multipla è una malattia infiammatoria autoimmune, come il diabete, l'artrite reumatoide e la glomerulonefrite. Oggi riusciamo a controllare l'infiammazione, abbiamo però armi spuntate contro la degenerazione, di cui sappiamo molto meno. Possiamo fare diagnosi precoci con la risonanza magnetica, oltre che con la clinica e gli usuali esami e ci sono molte terapie a disposizione Nel 1996 non avevamo sostanzialmente cure e ora abbiamo molti farmaci con differente efficacia e diversi profili di sicurezza, quindi possiamo adattare la cura al singolo paziente. La malattia non è stata però ancora vinta, perché quando diventa progressiva subentra la fase degenerativa, le cure incidono molto

meno e la malattia può assumere un decorso progressivamente invalidante. È importante fare terapia precocemente e se possibile evitare che il paziente entri nella fase progressiva, in cui le armi sono molto più limitate. I passi avanti sono però enormi, è uno dei settori della Neurologia in cui negli ultimi trent'anni sono stati fatti più progressi, anche se, purtroppo, una cura definitiva non c'è ancora.

Quindi è fondamentale l'analisi precoce e in questo le tecnologie sono decisive?

Sì, questo è uno dei punti caratterizzanti del Dipartimento di Eccellenza, abbiamo fatto molto in questo ambito. Verso la fine degli anni Novanta ci siamo accorti che senza apparecchiature di risonanza magnetica dedicate alla ricerca non si poteva andare avanti. Nel giardino della Clinica Neurologica c'è un edificio di vetro, è lì che abbiamo installato la nostra risonanza magnetica, pagata dall'AISM e dalle fondazioni bancarie. È stata inaugurata dal premio Nobel Rita Levi Montalcini, il 29 febbraio 2004. Abbiamo dedicato l'apparecchiatura soprattutto alla cura e alla ricerca sulla sclerosi multipla, suscitando qualche problema con chi nell'Ospedale San Martino non condivideva che una risonanza magnetica fosse posizionata all'interno di una Clinica universitaria, lontano dalla Radiologia. Per anni abbiamo dovuto quindi gestire una situazione difficile, anche se poi l'apparecchio veniva utilizzato anche per pazienti non neurologici ricoverati nell'Ospedale. Successivamente è stato comprata un'altra risonanza magnetica, la 3 Tesla, sempre grazie all'AISM, che ha trovato posto all'interno del San Martino, in Neuroradiologia.

Si tratta di uno degli strumenti tecnologicamente più avanzati?

La risonanza magnetica 3 Tesla è un apparecchio molto performante. Viene usato per l'assistenza portata avanti dai colleghi della Neuroradiologia. Per la ricerca sulle malattie neurologiche e in particolare sulla sclerosi multipla abbiamo chiamato dagli Stati Uniti la Professoressa Matilde Inglese (*vedi intervista*). Ci sono anche fisici, ingegneri e matematici, e tutti lavorano sulla risonanza magnetica. Senza questi specialisti non si può procedere e andare avanti.

Com'è la situazione delle gravi malattie neurodegenerative, Alzheimer, Parkinson?

Per il Parkinson abbiamo delle terapie ma anche in questo caso non si sono ancora capiti bene i meccanismi alla base della degenerazione e quindi siamo in difficoltà, anche se sono stati fatti enormi progressi. La malattia di Parkinson, con i farmaci e con la riabilitazione, ora si gestisce bene per molti anni. Più complicato è il discorso sull'Alzheimer e le demenze, anche se oggi ci sono novità importanti sugli anticorpi monoclonali che riuscirebbero a diminuire la concentrazione cerebrale di amiloide, che è la sostanza tossica che si deposita nel cervello nella malattia di Alzheimer. Tuttavia la ricaduta clinica di tale effetto, certamente aspetto molto positivo, non è ancora chiarissima. Siamo ancora lontani da una cura definitiva.

Come vede le prospettive di operatività del Dipartimento?

Il DiNOGMI è nato in un momento difficile, anche se molto produttivo, alcune Cliniche universitarie sono state chiuse, ad esempio la Clinica Chirurgica in via De Toni, il DIMI è stato ridimensionato, così come la Clinica Neurologica. Sto parlando degli anni 2015 al 2018; un periodo di tagli alla spesa pubblica, tagli enormi alla spesa sanitaria e universitaria, la parola d'ordine era chiudere le Cliniche e portare tutto dentro il San Martino.

A cui si aggiungeva il blocco del turn over?

Certo, la mancanza di sostituzione, i medici andavano in pensione e non erano sostituiti e di conseguenza i reparti venivano chiusi o accorpati. Eravamo piuttosto soli, posso dirlo con certezza perché allora non ero solo il Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, ma avevo anche una posizione di responsabilità come Vicepreside della Facoltà di Medicina e Chirurgia. Ci sono stati anni in cui eravamo in trincea, non dico che andavamo a lavorare con l'elmetto, ma poco ci mancava. Nonostante questa situazione complicata siamo riusciti a rimanere molto attivi scientificamente, se siamo stati selezionati tra i 180 Dipartimenti più produttivi d'Italia, vuol dire che abbiamo tenuto.

La situazione sta migliorando?

Non so rispondere a questa domanda. Cosa succederà? Si parla molto di Sanità territoriale, che va benissimo, però vanno affrontate le malattie complesse. I grandi centri universitari e gli IRCCS devono essere sostenuti.

Come vede il rapporto tra Sanità privata e Sanità pubblica?

Va benissimo, non abbiamo mai avuto problemi di questo tipo, anche perché in Liguria la Sanità privata è poco sviluppata. Io non ho mai avuto in tutta la mia carriera rapporti stretti con la Sanità privata. Ci sono delle Cliniche a Genova che fanno il loro lavoro e noi il nostro, non c'è mai stato un rapporto stretto, la Liguria non è come la Lombardia. Certo ci sono delle specialità che andrebbero rafforzate, come ad esempio la Riabilitazione, per la quale abbiamo molte fughe dalla Regione. Negli anni scorsi sono stati chiusi in Liguria reparti di Riabilitazione e questi sono i risultati. Abbiamo in Liguria specialisti molto bravi e il loro settore, la Riabilitazione delle malattie neurologiche, andrebbe adeguatamente finanziato.

Neuroscienze, costellazione di discipline

Angelo Schenone (Genova, 1956), Professore Ordinario di Neurologia all'Università di Genova, Direttore del DiNOGMI e della Clinica Neurologica.

Il neuroscienziato Eric Kandel, Premio Nobel per la Medicina nel 2000, ha dichiarato: «L'ultima frontiera della scienza della mente, la sua ultima sfida, è capire le basi biologiche della coscienza, ed i processi mentali attraverso cui noi percepiamo, agiamo, impariamo e ricordiamo». Le Neuroscienze cliniche, quelle di cui si occupa il DiNOGMI, hanno un obiettivo più specifico, se così si può dire, più 'limitato'; studiano, per curarle, le disfunzioni, le malattie del sistema nervoso. Per farlo utilizzano una molteplicità di discipline. Può riassumerci quali?

Il DiNOGMI ha una vocazione multidisciplinare per definizione. Infatti, nel Dipartimento sono rappresentati 14 Settori Scientifico Disciplinari che hanno tutti in qualche modo a che fare con le Neuroscienze e spaziano dalla Neurologia infantile e dell'adulto alla Psichiatria, dalla Genetica alla Pediatria, dalla Fisiatria alla Fisioterapia, senza trascurare le scienze di base come la Fisica o l'Informatica e le discipline chirurgiche come l'Oftalmologia o la Ginecologia. È proprio in ragione di questa multidisciplinarietà che il DiNOGMI ha raggiunto risultati eccellenti nel campo della ricerca ma anche dell'assistenza e della didattica.

Lei è un neurologo clinico?

Si, durante la mia carriera mi sono dedicato soprattutto alla Neurologia clinica. Tuttavia, per ricerca ho studiato tre anni negli Stati Uniti occupandomi di Neuropatologia e Neurobiologia del Sistema Nervoso Periferico. Le malattie del Sistema Nervoso Periferico sono però indagate anche con la Neurofisiologia clinica che stima il funzionamento del sistema nervoso attraverso la registrazione dell'attività elettrica dei muscoli (elettromiografia) o l'applicazione di stimoli elettrici ai ner-

vi periferici (elettroneurografia). Il neurofisiologo stimola un nervo, registra la trasmissione degli impulsi attraverso di esso e ne deduce un quadro patologico (ad es. perdita di fibre mieliniche o di assoni). Il Sistema Nervoso Periferico può anche essere indagato attraverso i 'potenziali evocati' che si eseguono mediante la stimolazione periferica per valutare le vie somatosensoriali (sensitive, visive, uditive) e la stimolazione centrale per esaminare le vie motorie. In pratica, ad esempio, si illumina l'occhio con dei flash e tramite elettrodi esterni si registra l'impulso che attraverso le vie ottiche raggiunge la corteccia cerebrale. È necessario chiarire però che le vie ottiche, compreso il nervo ottico, fanno parte del Sistema Nervoso Centrale. Lo studio delle altre funzioni sensoriali come il tatto, il dolore o l'udito, consente invece di evidenziare una componente 'periferica' e una componente 'centrale'. L'olfatto è al contrario difficile da studiare tramite i potenziali evocati sensoriali.

Una sorta di elettroencefalogramma?

È una derivazione dell'elettroencefalogramma che registra un'attività elettrica spontanea, attraverso degli elettrodi posizionati sulla testa e disposti in maniera tale da leggere la differenza di potenziale tra un'area cerebrale e l'altra, generando un'onda. Con i potenziali evocati quest'onda viene provocata in aree specifiche; i potenziali evocati visivi sono molto utili dal punto di vista diagnostico, ci consentono di individuare malattie neurologiche, come la sclerosi multipla, e valutare la pervietà delle vie visive a partire dalla retina fino alla corteccia cerebrale. I potenziali evocati visivi sono l'esempio migliore di come si possa stimolare un sistema sensoriale e registrare l'attività che, attraverso questo sistema, dalla periferia arriva al centro.

Un'energia meccanica che si trasforma in energia chimica?

Il grande mistero del cervello è proprio questo. Arriva un impulso meccanico (mi brucio, mi do una martellata su un dito) ma poi la trasmissione viene effettuata attraverso impulsi chimici che vengono riconvertiti in impulsi elettrici. L'interrogativo è come il cervello e il sistema nervoso riescano a trasformare l'energia meccanica in energia chimica,

e poi recuperarla alla fine come energia elettrica. Cioè l'energia meccanica determina la creazione di mediatori chimici, che sono quelli che trasmettono l'impulso da una cellula nervosa all'altra, per arrivare alla corteccia cerebrale, dove questa viene riconvertita in attività elettrica che noi possiamo registrare.

Le nuove frontiere della neurologia sono tecnologiche e anche genetiche?

La tecnologia è applicata e applicabile a tutte le scienze mediche e biologiche, come la Genetica, l'analisi di proteine (Proteomica) o dei grassi (Lipidomica). Si chiamano scienze 'omiche', proprio perché applicano la tecnologia ai meccanismi genetici e biologici per ottenere una quantità molto elevata di dati che vengono poi elaborati e analizzati utilizzando l'informatica. Senza i computer non saremmo mai stati in grado di sequenziare il corredo genetico di un individuo, di fare rapidamente l'analisi di 'pezzi' di DNA (esoma) e addirittura di tutto il DNA (genoma) contemporaneamente per identificare mutazioni nei geni. Quando ho iniziato il mio lavoro negli Stati Uniti sviluppavamo tramite la radioattività delle lastre, da cui emergevano delle bande, a ogni banda corrispondeva una sequenza genica; confrontavamo così il normale con il patologico verificando la differenza. Ci mettevamo giorni, mentre adesso tutto è molto più rapido anche se l'interpretazione dei dati rimane problematica e deve essere effettuata in centri di diagnosi o di ricerca molto avanzati.

Le differenze disciplinari tendono quindi a sfumare?

Assolutamente sì, dal punto di vista della ricerca di base tendono a intersecarsi l'una nell'altra, è necessario quindi un approccio multidisciplinare. Nella clinica, l'identificazione delle specialità è meglio definita: il neurologo si occupa delle malattie del sistema nervoso, il cardiologo delle malattie del cuore e così via. Le scienze di base tendono a sfumare l'una nell'altra, grazie all'intervento delle tecnologie, quindi l'analisi di proteine è Proteomica, l'analisi di lipidi è Lipidomica, l'analisi di immagini radiologiche è Radiomica. Quello che si poteva fare confrontando due immagini adesso si fa analizzandone centinaia, traendo i dati grezzi e rimettendoli insieme per identificare i profili di normalità o di malattia.

I Big Data *sono quindi decisivi?*

Big Data è un termine un po' abusato, diciamo che la gestione di una quantità così spaventosa di dati non sarebbe possibile senza 'le macchine' e ciò ha permesso un progresso epocale.

La Neurologia ha un parterre *di malattie praticamente 'illimitato', su che fronti ci sono i maggiori progressi?*

La Neurologia ha un *parterre* di malattie praticamente illimitato perché la neurologia è strettamente collegata a tutte le patologie internistiche, il sistema nervoso infatti, sia centrale sia periferico, purtroppo, in certe condizioni, è il bersaglio finale di moltissime malattie, dal diabete all'ipertensione, dalle patologie autoimmuni e reumatiche alla dislipidemia, cioè l'alterazione del profilo lipidico, dalle malattie cardiache, come la fibrillazione atriale, alle malattie endocrine. Il sistema nervoso, infatti, risente in maniera significativa di tutte le alterazioni che si verificano a livello degli altri organi e sistemi. In questo momento gli avanzamenti della ricerca coinvolgono la maggior parte delle malattie neurologiche che sono seguite nella Clinica Neurologica del DiNOGMI: le malattie neuroimmunologiche (la sclerosi multipla o le neuropatie immunomediate), le malattie neurodegenerative (la demenza di Alzheimer, la malattia di Parkinson o la corea di Huntington), le cefalee, l'ictus. C'è tutta una serie di malattie neurodegenerative che sono molto meglio conosciute di quanto avveniva solo pochi anni fa, grazie agli avanzamenti della biologia molecolare, della genetica molecolare e delle tecniche di *machine learning*.

Si sono fatti passi avanti anche nelle cure?

Dal punto di vista terapeutico siamo un po' indietro, rispetto ad altre malattie. Tuttavia, la conoscenza dei meccanismi patogenetici ci può condurre a trovare una soluzione terapeutica come è accaduto in alcune neuropatie periferiche (neuropatie amiloidosiche), in alcune malattie neuromuscolari del bambino (atrofia muscolare spinale), nell'ictus, nelle cefalee o per la sclerosi multipla.

Quindi l'importanza della ricerca.

Lo dimostrano i progressi nel campo delle malattie neuromuscolari, di cui mi occupo. Tra queste l'atrofia muscolare spinale, una malattia del bambino che possiamo dire fosse fatale, ora può essere combattuta con terapie basate sulla manipolazione dei geni, che consentono ai bambini di sopravvivere, di raggiungere abilità motorie impensabili fino a poco tempo fa e arrivare all'età adulta. Oggi stiamo affrontando il problema della transizione dall'età adolescenziale all'età adulta e del proseguimento di queste terapie.

Un grande successo della ricerca.

Sì, di quella seria, perché nello stesso periodo in cui queste tecniche venivano sviluppate e, nel giro di alcuni anni portate alla sperimentazione sul bambino, l'Italia viveva il periodo del cosiddetto 'metodo Stamina' e del pubblicitario Davide Vannoni (*nel 2015 condannato per truffa Ndr*) che l'aveva inventato. Una grande e dolorosa illusione collettiva di una cura miracolosa per le malattie neuromuscolari. In questo caso non è quantificabile il male che ha fatto la cattiva informazione. Nessuno può dimenticare certe trasmissioni televisive, che io considero una vergogna

nazionale, che avevano valorizzato un tale impostore. Un personaggio che era riuscito a creare un movimento d'opinione impressionante, turlupinando la pubblica opinione e coinvolgendo addirittura il Parlamento. Ricordo di avere partecipato, durante una Convention di Telethon, a riunioni spaventose in cui chi faceva vera ricerca era costretto a difendersi dall'aggressione delle famiglie dei malati. Famiglie che, peraltro, potevano essere capite: gli avevano fatto credere di avere a portata di mano la soluzione del loro dramma e noi scienziati li riportavamo alla dura realtà.

La disinformazione può avere effetti devastanti.

Al tema abbiamo dedicato un libro pubblicato con la UPI, University Press Italiana, dal titolo *Il potere del pifferaio magico* e incentrato tutto sulle fake news in campo medico, ma non solo. Parlando di Eccellenza, dobbiamo cercare di far capire al grande pubblico che la ricerca è solo quella che usa il metodo sperimentale, che sottopone ipotesi e soluzioni alla prova dei fatti. Chi propone scorciatoie non suffragate dagli esperimenti, dalla trasparenza dei dati, dal confronto continuo con la comunità scientifica internazionale, non deve trovare spazio. Il ricercatore ha il dovere di applicare in maniera corretta la metodologia; potrà anche sbagliare, ma è in grado di correggersi, se è stato rigoroso. Nel caso Stamina non c'era stato nulla di tutto ciò, come era avvenuto negli anni Ottanta con il 'siero Bonifacio', creato da un veterinario che prometteva una cura contro il cancro.

Poi si è scoperto che il siero miracoloso era composto di urina e feci di capra.

Oggi, grazie alla scienza e alla metodologia scientifica, così vilipesi da questi stregoni, siamo in grado di curare molti tumori, cronicizziamo malattie che un tempo erano incurabili. La stessa infezione da HIV può essere tenuta sotto controllo.

Il progetto del Dipartimento di Eccellenza su quali fronti ha agito?

Genetica Medica, Neuroimmagini e Neurooncologia. La Genetica è stata seguita sia al Gaslini che al San Martino (*vedi interviste alla Professoressa Paola Mandich e al Professor Federico Zara Ndr*) dove hanno

studiato i meccanismi genetici che sono alla base di molte malattie neurologiche, fra cui le malattie neuromuscolari, le demenze, l'epilessia, la malattia di Parkinson. Gli avanzamenti dal punto di vista delle neuroimmagini, risonanza magnetica o PET (Tomografia a emissione di positroni) ci hanno consentito (*vedi interviste ai professori Flavio Mariano Nobili, Matilde Inglese, Laura Bonzano Ndr*) di identificare dei pattern di malattia molto precoci, che, quando avremo a disposizione una terapia per malattie degenerative come l'Alzheimer, ci consentiranno di intervenire prima che la malattia si sviluppi dal punto di vista clinico. Sono anche disponibili alcuni markers biologici sul liquido cerebrospinale che ci permettono di identificare le malattie neurodegenerative in fase molto precoce, quando il paziente ha solo piccoli disturbi della memoria. I disturbi della memoria, peraltro, se isolati, non fanno parte del quadro della demenza, ci mancherebbe altro! Però alcuni soggetti che hanno disturbi della memoria sono destinati a sviluppare la demenza; nel momento in cui si riuscisse a identificare il 'primo segno', potremmo iniziare una terapia precoce, lo stesso vale per la sclerosi multipla. Dobbiamo essere in grado di identificare precocemente quelle malattie che hanno una prognosi meno favorevole, ed essere molto incisivi con i farmaci, per prevenire l'evoluzione peggiorativa. Un altro ambito in cui si sono fatti grandi passi avanti, anche se non ha fatto esattamente parte del progetto del Dipartimento di Eccellenza, è la cura della cefalea. L'emicrania è una malattia che ha un enorme impatto sociale, adesso abbiamo dei farmaci che bloccano alcuni recettori e sono efficaci nella prevenzione.

Ci sono stati progressi anche nel campo delle malattie cerebrovascolari, dell'ictus?

Si, in particolare negli ultimi 15 anni, grazie al lavoro del dottor Massimo Del Sette. Si utilizzano terapie che sciolgono il trombo, il coagulo, o tecniche di radiointerventistica che attraverso l'inserzione di un catetere nell'arteria, la liberano. La Radiologia è una scienza medica che ha registrato degli avanzamenti incredibili. Mi sono specializzato nel 1985, all'epoca si vedevano le primissime TAC cerebrali, ma dalla metà degli anni Novanta tutto è cambiato.

Una domanda di carattere più generale: come si è modificato il rapporto medico-paziente?

Forse è la cosa che è cambiata di meno, perché, come è noto, tutto dipende dall'empatia che il medico riesce a sviluppare nel rapporto con l'altro, non solo con il paziente. Ci si è però mossi nella giusta direzione. Su questo tema sono infatti in corso ricerche dal punto di vista sociale, psicologico, pedagogico.

L'empatia può essere insegnata?

Ci proviamo, ma non è facile. L'empatia fa parte della cura, si insegna davanti al letto del malato con gli studenti intorno che vedono come si interagisce col paziente. È fondamentale il rapporto che il medico sa instaurare col proprio paziente. Esiste anche l'effetto placebo, che in parte è legato alla capacità del medico di essere persuasivo. Ho l'impressione però che su questo siamo ancora indietro. Gli esami strumentali, come dicevo prima, sono eccezionali, ma certe volte tendono a farci fare un po' meno il medico e un po' più l'osservatore di immagini. L'altro giorno, facendo il giro in corsia con gli specializzandi, uno studente davanti al malato mi ha detto subito: «Le faccio vedere la TAC». Ma la TAC bisogna guardarla alla fine: prima bisogna valutare il paziente, la storia clinica, i precedenti, poi alla fine si guarda la TAC. Adesso si tende a puntare tutto sull'immagine. È l'esatto contrario di quello che facevano i neurologi di epoca pre-Imaging: di fronte a un sintomo, un segno, doveva esserci per forza la correlazione anatomo-clinica; alla clinica doveva corrispondere una lesione in una certa area cerebrale, midollare, dei nervi periferici.

Il talento diagnostico?

È un po' superato, ma è difficile trovare una via di mezzo. Secondo me il talento rimane nell'interazione col paziente, nella visita, e nella scelta degli esami giusti, perché non si possono fare esami diretti al cervello, al midollo spinale, ai nervi periferici, ai muscoli, invece bisogna decidere dove andare a cercare. Il talento sta in quello, visitare il malato e identificare quali sono gli elementi importanti e grazie a loro arrivare a fare

l'esame giusto al momento giusto. Capacità che attiene alla Medicina in generale, non solo alla Neurologia.

Pensa che il DiNOGMI parteciperà al bando dei Dipartimenti di Eccellenza anche per il quinquennio 2023-2027?

Si, anche perché si è classificato in una posizione di preminenza nazionale nell'ambito dei Dipartimenti votati allo studio delle Neuroscienze.

Psichiatria, le nuove frontiere

Mario Amore, Professore Ordinario di Psichiatria Università di Genova, dal 2018 al 2021 Direttore del DiNOGMI, Vicepresidente del Consiglio Universitario Nazionale.

Professore, Lei ha diretto il DiNOGMI per tutto il periodo del progetto del Dipartimento di Eccellenza, può fare un bilancio di questa esperienza del tutto nuova per l'università italiana?

Il DiNOGMI si è distinto in questi anni per livelli di Eccellenza nella ricerca, moltiplicando i prodotti scientifici di elevata qualità, testimonianza di un alto livello di integrazione tra i vari SSD (Settori Scientifici Disciplinari) del Dipartimento.

Veniamo alla sua disciplina, la Psichiatria, come si inserisce nel progetto del Dipartimento di Eccellenza?

Vorrei premettere che oggi la Psichiatria è una disciplina che deve fare più che mai attenzione alla persona, ai rapporti interpersonali, all'ascolto. Il mantenimento di una relazione terapeutica non può prescindere dai principi di fondo di ogni relazione umana, basati sullo scambio di affetti e emozioni, quindi transfert e controtransfert. Tutto questo appartiene a ogni disciplina medica, perché il paziente non è soltanto una collezione di organi da 'riparare'. Nel caso della Psichiatria, questa sfera affettiva è però anche uno strumento di conoscenza, parte integrante della cura. La Psichiatria ha attraversato molte vicissitudini, in particolare quelle sociali, negli anni Settanta e Ottanta. Negli anni Novanta sono venute sempre più alla luce le basi biologiche della malattia mentale. Questa realtà è ormai ineludibile. Aldilà di alcuni aspetti comportamentali, che possono rimandare a dimensioni psicologiche ed emozionali, reattive o di disagio, esiste un punto di fondo che è la base biologica della malattia mentale. Che la schizofrenia sia una malattia su base organica, e lo stesso la depressione, è ormai scientificamente accertato.

Ma forse non ancora nel senso comune?

Mi sono specializzato in Psichiatria nel 1985. Allora, se mai qualcuno avesse ipotizzato che la schizofrenia fosse una malattia organica, sarebbe stato messo all'indice dalla comunità psichiatrica. Oggi è un dato di fatto. Basta considerare soltanto che in pochi anni di decorso della malattia si assiste a un processo di degenerazione che dalla corteccia frontale procede verso altre aree della corteccia.

Visibile, diagnosticabile attraverso le immagini?

Sì, il Neuroimaging è diventato decisivo. È questo il punto di inserimento fondamentale della Psichiatria nel progetto del Dipartimento di Eccellenza. La depressione, come altre patologie, usufruisce delle indagini con Imaging perché risulta evidente la sua base infiammatoria. Lo stesso disturbo bipolare ha una base genetica e una trasmissione legata al cromosoma sessuale: in persone con il 27-28% di familiarità si tratta di una base genetica importante. Vediamo come nelle varie fasi evolutive della malattia si sviluppano processi infiammatori, correlati soprattutto alla fase espansiva, che vengono poi meno nella fase depressiva oppure eutimica. Abbiamo studiato una notevole casistica, ben pubblicata, per inciso, anche su PNAS, rivista statunitense molto selettiva sulla quale è difficile pubblicare.

Si può dire che la malattia mentale abbia cambiato volto?

La malattia psichica, come noi la vediamo ogni giorno, disegna un quadro di sofferenza assoluta, indicibile, non facilmente traducibile in parole. Se la malattia organica può essere oggettivata, razionalizzata, una malattia psichica talvolta taglia alle radici le stesse possibilità cognitive. La genesi delle patologie psichiatriche è da inquadrare in una prospettiva ampia, biologica e psicologica. Per tale motivo stiamo studiando, a livello genetico e neurobiologico, tutti i processi infiammatori, intrattenendo con il Professor Antonio Uccelli, che è un esperto in questo campo, una relazione di report scientifici sul neurosviluppo. Lo stesso si traduce a livello dell'Imaging: non solo strutturale, ma anche funzionale. È nato, in collaborazione con l'IIT, Istituto Italiano di Tecnologia,

il Joint Lab, un laboratorio, nel quale esploriamo alcune funzioni, ad esempio i tempi di reazione e la capacità di discriminare gli stimoli. Questo è il mondo affascinante delle Neuroscienze; probabilmente tra dieci anni queste ricerche apparterranno alla preistoria, però è così che la ricerca progredisce.

Questo ovviamente aiuta anche la creazione dei farmaci?

È evidente che i tempi per la sintesi di nuovi composti sono lunghi, però è attraverso queste vie che si progredirà anche a livello farmacologico. Un altro settore importante da considerare è la riabilitazione: oggi sappiamo che il paziente psichiatrico non è irrecuperabile, né umanamente né socialmente, tutt'altro! Al trattamento farmacologico e psicologico si affianca quello riabilitativo, che comincia a utilizzare molto le nuove tecnologie, compresa la realtà virtuale. Se ne parlerà al prossimo Congresso Nazionale di Psichiatria, che siamo riusciti a portare a Genova, dal 12 al 15 di ottobre.

Quindi possiamo dire che è stata superata la storica contrapposizione tra organicisti e psicologisti?

Direi che è superata solo in parte perché persiste un retaggio del passato. Però è evidente che la situazione è cambiata: l'approccio educativo, psicoeducativo, la stessa psicoterapia non possono più essere quelli del secolo scorso, fermo restando il caposaldo dei Padri che diedero i fondamenti dell'Arte Psicoanalitica. È poco intelligente ritenere che la Psicologia non serva a nulla e che tutto sia Biologia; altrettanto poco intelligente è affermare il contrario.

La strada è quella dell'integrazione?

Integrazione non è una vuota parola, anche perché l'intervento psicologico, se metodologicamente corretto, modifica la plasticità neurale. Noi questo oggi lo possiamo vedere, mentre in passato non era pensabile. La preparazione tecnica degli addetti ai lavori è fondamentale, a partire dagli psichiatri, dagli psicologi e dai tecnici della riabilitazione. Bisogna formare personale adeguato.

Parlando della malattia mentale per antonomasia, la schizofrenia, qual è la situazione? Oggi è curabile?

Nel 25% dei casi la schizofrenia va incontro ad una remissione completa, nel 25% e oltre ha una prognosi fortemente negativa, nel restante 50% il decorso è oscillante. L'intervento precoce è essenziale; i nuovi farmaci sono efficaci, non hanno gli effetti collaterali dei vecchi, è innegabile però che ne abbiano altri, tali da portare, in alcuni casi, anche ad abbandonare il trattamento. Il contesto dell'intervento deve essere multidisciplinare. È impensabile infatti che sia solo lo psichiatra a gestire un paziente di questo tipo, qualunque sia l'intervento necessario: farmacologico, familiare, psicologico, riabilitativo, sociale.

Il sistema sanitario, come organizzato attualmente, è in grado di offrire questa pluralità di interventi?

A livello teorico, sì. Mi spiego: l'Italia ha, rispetto ad altri Paesi, il vantaggio di avere istituito i Servizi di Salute Mentale sul territorio, che possono offrire un'assistenza capillare. In realtà, le risorse sono venute meno negli anni e sono stati chiusi interi servizi a causa della carenza di specialisti. Come si può fornire un'assistenza adeguata se non esistono psichiatri che effettuano visite domiciliari? O senza strumenti per la riabilitazione? O ancora, se mancano fondi per borse che non siano solo un sussidio, ma che permettano attività con dignità lavorativa, tali da creare le premesse per un vero reinserimento? Senza risorse è molto difficile operare.

L'Ospedale, di sicuro, non basta…

Noi abbiamo bisogno di un respiro più ampio, territoriale. Servono una serie di figure che richiedono anche l'integrazione fra servizi. Alisa, Regione, Asl: serve un linguaggio comune, per parlarsi e ascoltarsi reciprocamente.

La pandemia ha provocato un aumento del disagio psicologico?

Sì, soprattutto negli adolescenti. È difficile comprenderne fino in fondo le ragioni, però constatiamo che i ricoveri dei minori in Psichiatria si sono moltiplicati negli ultimi mesi rispetto al periodo pre-pandemico.

Si tratta spesso di situazioni gravi dal punto di vista depressivo o dei disturbi del comportamento alimentare. La pandemia, con il venir meno della socialità e della scuola, ha reso manifeste le difficoltà delle famiglie e la fragilità del tessuto sociale. Verosimilmente si è creata una miscela di fattori esplosivi: ansia per la pandemia, isolamento, perdita di punti di riferimento come scuola, palestra, luoghi di ritrovo.

Esistono strutture dedicate sufficienti all'assistenza a bambini e adolescenti con problemi psichiatrici?

C'è il reparto del Gaslini, che però non può fare fronte a richieste con numeri così elevati. Si sta ipotizzando di costruire in Liguria una residenza per adolescenti in fase di acuzie psichiatrica.

Cosa pensa dell'iniziativa del bonus psicologo?

A livello teorico ha un senso, il problema è la gestione del bonus, non ancora chiaramente definita. La mia opinione personale è che bisogna vagliare attentamente quali professionalità debbano erogare questo

servizio e a chi spetti il compito di gestire il rapporto con i medici di famiglia. Non è neppure chiaro il raccordo tra chi fornisce questi servizi e chi si occupa dei pazienti più gravi.

Assistiamo a una psicologizzazione generale della società. Il ricorso allo psicologo è sempre più frequente, ma c'è la garanzia di un'adeguata professionalità?

La professionalità non può essere lasciata al caso, ai percorsi personali, come spesso accade. La Salute Mentale è una problematica troppo seria, non si può improvvisare.

Ma come si potrebbe affrontare il problema, a livello di curriculum universitario?

I corsi di studio sono ben definiti. È in corso, a livello ministeriale, la riforma dei saperi, l'adeguamento delle discipline ai cambiamenti che sono intervenuti negli ultimi anni. Parlo ad esempio della patologia di genere, che fino a oggi non era molto considerata: le cure palliative, le discipline biopsicofisiche sono state inserite anche in ambito medico nei primi anni di corso.

C'è un dialogo tra le Associazioni Psicoanalitiche, classicamente freudiane o junghiane, e l'Università? Si riconoscono a vicenda?

Dipende molto dalle singole sedi universitarie, alcune sono molto aperte, altre meno. Noi, per esempio, abbiamo tre esperti psicoanalisti, che svolgono attività di supervisione ai nostri specializzandi. In base a una norma ben precisa relativamente recente, è infatti previsto che gli specializzandi in Psichiatria acquisiscano crediti specifici per diplomarsi anche come psicoterapeuti alla fine del loro *iter* formativo.

Se lei dovesse indicare un'iniziativa fondamentale sulla quale investire, quale sarebbe?

La Psichiatria territoriale e, nel mio versante, quello della formazione universitaria; inoltre è innegabile che la ricerca abbia bisogno di progredire parallelamente e rapidamente. La ricerca ha bisogno di investi-

menti e i componenti del DiNOGMI hanno dimostrato che risorse ben allocate possono produrre ricerca di livello eccellente, a sua volta motore per altra ricerca. Anche sul fronte territoriale vi è necessità di risorse tecnologiche e umane, che incrementino sempre di più l'interdisciplinarietà.

La sinergia con San Martino e Gaslini

Antonio Uccelli (Genova, 1964), Professore Ordinario di Neurologia all'Università di Genova, Direttore Scientifico dell'Ospedale Policlinico San Martino – IRCCS.

Il fatto che il DiNOGMI sia stato riconosciuto come Dipartimento di Eccellenza, al di là della rilevanza scientifica, può avere anche un significato più generale, diciamo pure politico?

Il progetto che ha permesso al DiNOGMI di diventare Dipartimento di Eccellenza è certamente il risultato di una significativa capacità di programmazione. Si è riusciti infatti a coniugare, oltre alle competenze scientifiche ed assistenziali, anche una visione generale di sviluppo strategico del Dipartimento nel contesto della realtà scientifico-sanitaria locale. È questa visione di prospettiva che personalmente ritengo uno degli aspetti più pregnanti e significativi del progetto. La capacità di assumere un ruolo strategico, non solo del DiNOGMI, ma anche del Polo dell'Area delle Neuroscienze, insieme al San Martino e al Gaslini, ha permesso di diventare motore trainante della sanità e della ricerca in Liguria.

Credo che il progetto abbia assolutamente centrato questo risultato perché ha permesso di mettere a fattor comune diverse competenze in maniera trasversale, non soltanto del DiNOGMI ma anche di altri Dipartimenti della Scuola di Scienze Mediche e Farmaceutiche di Genova e di altri Dipartimenti dell'Ateneo genovese; penso agli ingegneri, ai matematici, ai fisici in stretta collaborazione con la componente ospedaliera.

Possiamo collegarci, in questo senso, al problema dei rapporti fra San Martino e l'Università, perché in passato ci sono stati dei problemi, delle incomprensioni. Adesso però lei è sia un docente universitario sia il Direttore Scientifico del Policlinico San Martino, mi sembra abbastanza significativo.

Certamente è molto significativo. Credo che in qualche modo il fatto che il DiNOGMI sia risultato vincitore del progetto ha contribu-

ito al fatto che io abbia avuto l'onore, e anche l'onere, di diventare Direttore Scientifico del San Martino. Ma più in generale, a prescindere dalla mia persona, la cosa importante è che due Enti abbiano avuto la capacità di mettere in campo progettualità estremamente ambiziose. Molti dei progetti inseriti nel Dipartimento di Eccellenza sono stati realizzati insieme al San Martino e questo evidentemente dà una misura, una cifra, dell'importanza del fatto che i Dipartimenti universitari non rimangano esclusivamente confinati nella ricerca e nella didattica, ma diventino strutture al servizio della comunità. Si attua così una ricaduta immediata sulla ricerca ma, contemporaneamente, anche sulla qualità dei servizi clinico-assistenziali che vengono forniti ai cittadini. Tutto questo, vorrei sottolinearlo, non ha riguardato solo San Martino, ma anche il Gaslini, in particolare sul fronte della Genetica.

Ma come si è concretizzata questa collaborazione?

I temi sono stati molteplici. In primo luogo, attraverso importanti investimenti sull'Imaging, sia in termini di nuove tecnologie di altissimo livello che di reclutamento di nuovi ricercatori uno dei quali dall'estero. Ovviamente questi interventi hanno avuto un impatto molto significativo sulla ricerca ma anche sull'assistenza di Eccellenza.

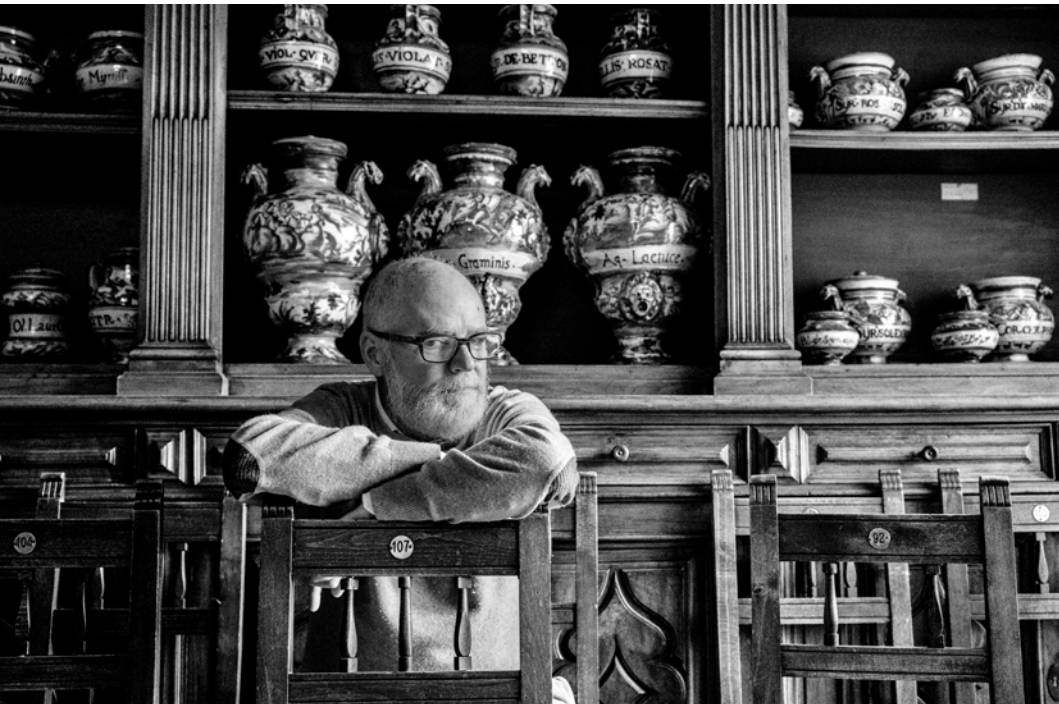
Quindi si può dire che, in qualche modo, questo progetto rappresenti una svolta per la ricerca e la Sanità ligure?

Sono sicuro di poter dire che se Genova, lo dico con orgoglio universitario, aveva già un'ottima massa critica di personale e un'infrastruttura tecnologica di primo livello, cinque anni dopo questo potenziale è significativamente cresciuto. La Clinica Neurologica e il DiNOGMI sono stati per molti versi il driver iniziale, il motore che ha fatto partire tutto il processo, ma adesso esistono stretti rapporti di correlazione tra gli enti di ricerca quali per esempio IIT, l'Istituto Italiano di Tecnologia, il CNR ma anche e soprattutto con il Gaslini che ha puntato moltissimo sulle Neuroscienze in ambito pediatrico. Quindi mi sento di affermare che questo processo lungo e faticoso, ha permesso di rafforzare significativamente l'eccellenza della ricerca

genovese in ambito nazionale, in particolar modo nell'ambito delle Neuroscienze, così come testimoniato dalle numerose progettualità in corso nell'ambito del PNRR.

Genova ha storicamente svolto un ruolo centrale nella ricerca sulla sclerosi multipla, in che modo?

Uno dei punti di forza del DiNOGMI nell'ambito della ricerca è proprio il lavoro sulla sclerosi multipla che abbiamo svolto negli ultimi 25 anni con il Professor Gianluigi Mancardi. Io sono tornato dagli Stati Uniti nel 1994 e dal 1992 mi sono occupato di sclerosi multipla. Si tratta di una malattia autoimmune, che colpisce circa 150.000 persone in Italia, più frequente nei giovani adulti tra i 20 e i 40 anni, con una percentuale più alta nelle donne. Le nostre conoscenze sulla struttura della malattia sono aumentate enormemente. Quando andai negli Stati Uniti non si sapeva nulla, non conoscevamo le cause e non avevamo terapie; ora, venticinque anni dopo, sappiamo che la malattia è causata da un'alterazione del sistema immunitario, probabilmente in soggetti predisposti geneticamente, in cui fattori ambientali possono svolgere un'azione predisponente o



scatenante. Grazie alla ricerca sulle cause di questa malattia, a cui anche noi a Genova abbiamo contribuito, si sono compresi meglio alcuni dei meccanismi di alterazione del sistema immunitario. Esistono molte terapie che se utilizzate precocemente possono cambiare il decorso di questa malattia. Se venti anni fa la sclerosi multipla portava, in circa l'ottanta per cento dei casi, a una disabilità grave entro 15-20 anni dall'esordio, adesso l'utilizzo precoce di farmaci ad alta efficacia ci rende fiduciosi che questo drammatico traguardo possa non essere mai raggiunto.

Il vostro gruppo da sempre è all'avanguardia nell'utilizzo di cellule staminali per la cura della sclerosi multipla.

Grazie anche ai nostri studi sappiamo oggi che il trapianto di cellule staminali ematopoietiche isolate dal midollo osseo dello stesso paziente (autologo) è una delle terapie più efficaci anche se riservata alle forme molto aggressive. Nel campo delle cellule staminali mesenchimali su cui ho lavorato negli ultimi 15 anni, abbiamo avuto risultati molto importanti nei modelli sperimentali di sclerosi multipla che purtroppo, tuttavia, non sono stati confermati nel più grande studio multicentrico internazionale che abbiamo concluso pochi mesi fa e che non ha dimostrato l'efficacia di queste staminali nelle persone con sclerosi multipla. Questo fa parte della storia della scienza, si avanza a piccoli passi, talora sono passi in avanti, talora sono battute d'arresto, che non ci impediscono di continuare a lottare.

Ci può parlare di questo nuovo progetto nazionale degli 'Istituti Virtuali', innanzitutto, cosa sono?

Come dice la parola sono Istituti 'Virtuali' focalizzati su specifiche patologie neurologiche in cui diversi IRCCS che fanno parte della Rete Italiana di Neuroscienze condividono campioni, protocolli di raccolta, dati clinici, radiologici, genetici ecc. con lo scopo di fare ricerca collaborativa per migliorare la capacità di curare i pazienti attraverso una fattiva ed ampia collaborazione tra i più importanti centri clinici e di ricerca del Paese. Si tratta di un grosso passo avanti, che ci permette anche di ottimizzare le risorse.

Un'ultima domanda, la più difficile. Come vede la situazione della Sanità italiana dopo la pandemia di Covid-19?

Lei dice la domanda più difficile, ma forse è la più facile. Non ho ricette, certamente abbiamo di fronte un'opportunità enorme che, come cittadino e padre di famiglia, mi fa sentire una grande responsabilità. La pandemia ha dimostrato che le risposte che la Sanità ha saputo dare non sempre sono state adeguate. Ci ha messo di fronte a una situazione che è diametralmente opposta rispetto a quella in cui siamo abituati a curare: in malattie come il cancro la logica è quella della concentrazione delle risorse in un unico ambito, cioè la concentrazione delle competenze e degli strumenti in un unico centro, dove si possa fare la diagnostica migliore possibile. Nel caso delle malattie infettive, abbiamo visto che concentrare tutto in un unico centro è fortemente penalizzante per la Sanità. Se mancano i filtri periferici che ci permettono di gestire il paziente prima che venga in Ospedale succede che il malato che accede al Pronto Soccorso e poi entra in Ospedale ponga a serio rischio di paralisi il resto dell'attività ospedaliera. A titolo di esempio, su 1200 posti letto al San Martino durante la prima ondata ne abbiamo avuti più di 500 occupati dai malati di Covid, con il risultato che malattie serie come il cancro o l'Alzheimer non sono stati seguiti adeguatamente o in alcuni casi non hanno neppure potuto essere curate e financo diagnosticate.

Abbiamo la speranza di fare meglio in futuro?

I finanziamenti del PNRR rappresentano una grande occasione. Dovremmo avere la forza e la visione per lasciarci alle spalle il tipico atteggiamento italiano, e mi vien da dire, genovese, che è quello del 'mugugno'. Abbiamo la possibilità di cambiare modello organizzativo e il PNRR ci mette nella condizione di poter dire che dobbiamo fare certe riforme adesso o non le faremo più. Noi vogliamo che la migliore sanità e la migliore ricerca siano fatte a Genova e perché ciò avvenga dobbiamo pensare non a quello che ci serve oggi, ma a quello che ci servirà tra vent'anni. Non è facile, ma avere un Dipartimento di Eccellenza, un'Università e due IRCCS molto forti, avere un colosso come IIT mi fa pensare che, almeno sul fronte delle Neuroscienze, possiamo provarci.

La battaglia contro le demenze

Flavio Mariano Nobili (Genova, 1956), Professore Associato di Neurologia all'Università di Genova. Coordinatore del Centro per i Disordini Cognitivi e le Demenze dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino e *chairman* del gruppo di studio sulle demenze dell'European Academy of Neurology.

Lei è un esperto di Alzheimer, può spiegarci che malattia è?

Spesso quando si parla di Alzheimer, nel linguaggio comune, si intende la demenza. Questo è un errore che produce due equivoci principali. Primo, il fatto che una persona sia colpita da una demenza non necessariamente significa che abbia l'Alzheimer, vi sono molte altre malattie che purtroppo conducono a demenza e l'Alzheimer copre 'solo' circa la metà dei casi. Secondo, le persone che si ammalano di Alzheimer, che è una malattia neurodegenerativa come tantissime altre, sono asintomatiche per lunghi anni, quindi presentano lievi deficit cognitivi che vanno sotto il nome di Mild Cognitive Impairment (MCI); in questa fase la persona gestisce normalmente la sua vita, pur avendo già la malattia, e la demenza arriva solo nella fase finale. Se consideriamo che la malattia dura circa 40 anni possiamo grossolanamente dire che per i primi 25 la persona è asintomatica, per circa 5 anni ha il MCI e infine sviluppa la demenza negli ultimi 10; la demenza copre non più del 25% del decorso della malattia. Quindi l'Alzheimer ha uno stadio asintomatico, un periodo di sintomi minimi o modesti fino ad arrivare allo stato di demenza vero e proprio.

Porta anche un decadimento fisico?

Alla fine degli stadi più avanzati della demenza, molto avanti, c'è un decadimento fisico, immunitario, malnutrizione, allettamento, infezioni e molti altri problemi.

Oggi è in qualche modo curabile?

Bisogna distinguere tra curabile e guaribile, perché le malattie neurodegenerative, almeno allo stato attuale delle conoscenze scientifiche, non sono guaribili, sono però curabili con le terapie che abbiamo a disposizione e che agiscono sui sintomi e non sulla malattia, per cui il paziente può stare meglio, ma la malattia va avanti. Recentemente, però, è stato realizzato il primo farmaco che si è dimostrato di una qualche efficacia nel rallentare il decorso della malattia e che quindi agisce sui sintomi perché agisce sulla malattia. Si chiama Aducanumab, prodotto da una grande azienda farmaceutica, la Biogen. La sperimentazione, a cui abbiamo partecipato anche noi, ha riguardato pazienti non gravi, in fase di predemenza, quindi con MCI, e ha dimostrato effettivamente di rallentare la malattia, non tantissimo, ma in maniera statisticamente significativa. Il farmaco è stato approvato negli Stati Uniti lo scorso anno in maniera provvisoria per il commercio, chiedendo a Biogen di fornire ulteriori prove della sua efficacia. Dopo l'estate partiremo con lo studio di fase quattro, per raccogliere ulteriori prove. Purtroppo, in Europa l'EMA (l'Ente di controllo europeo dei farmaci) l'ha bocciato in maniera definitiva per la commercializzazione in Europa. Ma la strada è tracciata e altri farmaci simili sono in fase avanzata di sperimentazione, quindi immaginiamo che ormai sarà solo questione di tempo per arrivare ad una terapia – o meglio, ad una combinazione di terapie – efficace.

Si può pensare ad altre terapie di tipo genetico per l'Alzheimer?

No, solo circa il 5% dei casi di Alzheimer è a trasmissione genetica, non è quindi la terapia genetica l'obiettivo della ricerca. Si cerca invece di creare anticorpi monoclonali che vadano a bloccare le proteine patogene, che sono all'origine del danno al cervello. Queste proteine sono essenzialmente due: la proteina amiloide e la proteina Tau. La proteina amiloide è quella su cui si sta lavorando di più in questo momento e il nuovo farmaco di cui parlavo prima agisce su questa proteina. Ce ne sono altri tre in fase avanzata di sperimentazione che speriamo diano gli stessi risultati o addirittura migliori, farmaci sviluppati da grandi aziende come Roche, Lilly ed Eisal.

Questa sperimentazione è stata uno dei punti di forza del progetto del Dipartimento di Eccellenza?

Assolutamente. Le grandi case farmaceutiche si rivolgono ai centri di Eccellenza.

Venendo alle altre demenze, quelle non Alzheimer, quali sono le principali?

Le principali sono tre, corpi di Lewy, demenze frontotemporali, demenze vascolari. La demenza Corpi di Lewy è una malattia degenerativa che mette insieme alcune caratteristiche dell'Alzheimer, perché spesso i pazienti hanno anche loro depositi anomali di amiloide; sconfina verso la malattia di Parkinson, per la presenza di un'altra proteina anomala, l'alfa-sinucleina che nei malati di Parkinson è confinata in alcune parti e solo dopo molti anni si estende a tutto il cervello. È una malattia che sta un po' a ponte tra Alzheimer e Parkinson ed è stata descritta 35 anni fa, ma per molto tempo è stata sotto diagnosticata. Solo negli ultimi dieci anni c'è stata una maggiore attenzione dei ricercatori. Più la si studia, più la si conosce e più può essere diagnosticata.

Che percentuale di popolazione colpisce?

Circa il 10-15% delle demenze, mentre l'Alzheimer il 50-60%. Un'altra malattia molto importante, che poi è un insieme di malattie, è lo spettro delle demenze frontotemporali, completamente diverse da quelle di cui abbiamo parlato e diversissime tra loro. Hanno diversa origine, con proteine anomale di volta in volta in azione. Qui le cause genetiche sono più alte, arrivano al 30% con quadri clinici differenti. Una situazione veramente complicata, anche perché sono patologie che tendono a colpire persone più giovani. L'età media alla diagnosi dell'Alzheimer è intorno ai 72 anni, i Corpi di Lewy un po' più avanti verso i 75, mentre nelle demenze frontotemporali è 62-63 anni. I pazienti sono quindi più giovani di circa 10 anni e hanno disturbi soprattutto del comportamento.

Una corretta diagnosi è quindi fondamentale. In questo giocano un ruolo importante le tecnologie, quali in particolare?

Il primo strumento è ancora quello clinico, i test cognitivi (una specie di 'quiz' tanto per capirci), poi, a un primo livello la risonanza magnetica (RM), che fornisce soprattutto un'idea morfologica del cervello, mostra se ci sono zone atrofizzate. Il problema con la RM, almeno con l'esame routinario, è che arriva un po' tardi, perché quando c'è l'atrofizzazione vuol dire che la malattia è già abbastanza avanzata. Noi dobbiamo vederla quando il cervello funziona male ma non è ancora atrofizzato. In questo caso usiamo la PET, Tomografia ad emissione di positroni, con glucosio reso radioattivo ed iniettato per via venosa. La PET è più sensibile, anche se ha una risoluzione spaziale minore, ma più che sufficiente per vedere ciò che vogliamo vedere. Permette di rilevare i raggi gamma che vengono emessi dal glucosio radioattivo che è stato captato dal cervello, quantomeno dalle parti che funzionano. È proprio questo che fa la differenza, nel senso che le zone che funzionano poco, o con minore densità di sinapsi, consumano meno glucosio e quindi emettono meno radiazioni gamma. Poi con programmi matematici adeguati, si ricostruisce la mappa del cervello con le zone che consumano di più e quelle meno. Queste mappe cerebrali non dicono tanto come è fatto il cervello ma danno informazioni in base

al tracciante che è iniettato. Basta cambiare il tracciante, ad esempio iniettando una sostanza che si lega alla proteina amiloide oppure alla proteina Tau, e si ottiene una mappa cerebrale dei depositi anomali delle due proteine. Il problema della PET è che è piuttosto costosa e quindi non può essere considerata come un esame di prima battuta. L'altro grande strumento diagnostico è il dosaggio delle proteine anomale di cui parlavamo prima, l'amiloide e la Tau.

Come funziona?

Prelevando, con una puntura lombare, una piccola quantità di liquor, liquido che bagna tutto il sistema nervoso, si misurano le proteine patologiche. L'esame però funziona bene solo per l'Alzheimer, nelle altre malattie non abbiamo ancora i dosaggi adeguati. C'è da dire che qui la tecnologia sta facendo passi avanti notevolissimi, per esempio per la proteina alfa-sinucleina, presente nella demenza dei Corpi di Lewy e nel Parkinson, si è molto avanti con la biopsia cutanea: si preleva un pezzettino di pelle, perché la alfa-sinucleina si deposita anche lì, oppure col tampone nasale si prendono un po' di frammenti del nervo olfattorio, in cui è presente la proteina. Ci vogliono tecnologie particolari e il settore è in forte sviluppo. Infine c'è il dosaggio su sangue della proteina Tau, dell'amiloide, dei neurofilamenti. Sono metodiche emergenti, per cui basta un prelievo; è ancora un po' complicato ma se il paziente è positivo a quel punto si possono fare tutte le altre indagini, quindi il dosaggio su sangue sembra funzionare bene come metodica di screening.

La diagnosi precoce è importante. Quindi, chi potrebbe avere un'ereditarietà deve farsi controllare?

In teoria sì, dopo una certa età, naturalmente. Sarà tanto più importante quando avremo i farmaci in grado di rallentare il decorso della malattia ma il futuro è quello. La procedura dovrebbe essere la seguente: il sessantenne che ha familiarità e sta bene, potrà fare il prelievo di sangue per il dosaggio della Tau e/o della amiloide e se è positivo, si interviene con Risonanza, PET e/o esame del liquor. Bisogna dire che in queste malattie c'è una discrepanza tra insorgenza della malattia e quella dei sintomi. Sono malattie lunghissime, possono durare quarant'anni: ini-

ziano sui 35-40 anni e cominciano lentamente ad arrecare il danno. Il soggetto però compensa perché ha una riserva: tutti i nostri sistemi biologici hanno una riserva, anche quelli cognitivi. Tale riserva funziona meglio in individui con elevato livello di scolarità, che svolgono lavori intellettuali, vedono mostre, leggono libri. Avendo ben sviluppato tutte le loro reti, riescono a compensare bene il danno. I sintomi insorgono quando si rompe il compenso, non quando inizia la malattia, che ha anche un elemento ambientale. Se noi fossimo tutti Einstein, per così dire, i sintomi dell'Alzheimer inizierebbero cinque anni dopo, l'età media dell'insorgenza dei sintomi da 72 salirebbe a 77.

Ma secondo lei la riserva cognitiva è un problema di quoziente intellettivo o di attività intellettuale?

È un problema di attività intellettuale. Poi la si può misurare col quoziente intellettivo, ma sono misure che lasciano il tempo che trovano. I tempi cambiano rapidamente, trent'anni fa si parlava di demenza senile e basta, ma non ha senso. Ci sono dementi a 45 anni e persone di 95 perfettamente lucide. Una volta c'era questo atteggiamento nichilistico, rassegnato, si diceva 'è vecchio' e non si andava oltre.

Capita poi che gli stessi sintomi possono essere originati da malattie di tutt'altro genere?

Se non si fanno gli accertamenti appropriati è impossibile capirlo. Potrebbe essere la tiroide che non funziona; l'abuso di farmaci, soprattutto sedativi auto somministrati; depressioni non riconosciute e non trattate. Senza approfondimenti non solo non si trova la malattia neurodegenerativa specifica, ma non emerge neppure il mix di malattie che mimano la malattia neurodegenerativa. La diagnosi va fatta sempre e comunque.

Oltre al sostegno farmacologico servono attività di riabilitazione ricreative, come quelle svolte a Genova dalla Associazione Creamcafè creata dal Professor Guido Rodriguez?

Certamente, Guido Rodriguez è stato il nostro capo per tanti anni, un carissimo, fraterno amico.

Lui fa un lavoro eccezionale, un po' sottovalutato dal grande pubblico.

Ma il grande pubblico quando c'è un malato di Alzheimer non sa nemmeno a quale struttura rivolgersi, l'informazione è senz'altro carente.

Le sembra carente anche la formazione di chi lavora nelle RSA?

L'RSA è la fase finale del percorso. Il nostro vero problema sono i medici di Medicina Generale, molti sono bravi e attenti; quando capiscono che c'è qualcosa che non va, ci indirizzano subito il paziente. Altri si limitano a dire alla famiglia che non c'è niente da fare e questo è un atteggiamento sbagliato.

Invece ad ogni sintomo dovrebbe corrispondere una diagnosi?

Il messaggio che dobbiamo lanciare è quello. Parlando prima delle cause di demenza, ho dimenticato di ricordare le malattie cardiovascolari, le demenze cosiddette vascolari, dovute a un difetto di circolazione, in genere ischemie, infarti, emorragie. Non sono molto frequenti, meno di quanto si pensasse una volta, non superano il 10 per cento dei casi. Sono successive ai fatti, al danno provocato dall'ischemia, ovviamente ci deve essere una perdita di tessuto consistente, oppure in zone che noi chiamiamo strategiche.

Lei dirige il Disease Management Team (DMT) del Centro per i Disturbi Cognitivi e le Demenze (CDCD) del IRCCS Ospedale Policlinico San Martino. Quando è nato?

Ufficialmente nel 2019 per costituire un pool di professionisti che a vario titolo sono attivamente coinvolti in una o più fasi della diagnosi, presa in carico e terapia dei pazienti con disordini cognitivi. Comprende vari specialisti, dai neurologi agli psichiatri, ai geriatri, ai neuroradiologi, ai medici nucleari ecc. Il DMT fa varie attività, da un incontro mensile in cui si discutono i casi clinici complessi, alla ricerca clinica ad un convegno annuale (Il Cervello Che Cambia).

Genetica, dalla clinica alla ricerca

Paola Mandich (Genova, 1961), Professore Ordinario di Genetica Medica all'Università di Genova, Direttore dell'Unità Operativa Complessa di Genetica Medica dell'IRCCS Ospedale Policlinico San Martino.

Può spiegarci cos'è la Genetica Medica e come si distingue dalla Genetica in generale?

Mi piace considerare la Genetica Medica, che studia le patologie ereditarie, ma non solo, una disciplina trasversale alle altre branche della Medicina. Vorrei sottolineare che il genetista medico non vive in laboratorio tra le provette occupandosi solo di geni e di altre cose strane, ma è invece uno specialista che sta in ambulatorio, vede il paziente, ne valuta le caratteristiche cliniche e gli esami strumentali e cerca di formulare una diagnosi attraverso le sue competenze di tipo multidisciplinare. Forse l'elemento che distingue il genetista medico dai suoi colleghi è proprio l'approccio multidisciplinare al paziente. È importante condividere le nostre conoscenze sulle patologie ereditarie e rare che sono tantissime e tutte diverse. Questa condivisione è l'unico modo per arrivare a una diagnosi. Il genetista medico visita i pazienti, ne valuta gli esami e cerca di raggiungere un inquadramento, prima di tutto clinico, per poi passare a test specifici strumentali e/o del laboratorio di Genetica Molecolare. Se non si formula un'ipotesi diagnostica non si possono chiedere al laboratorio i test appropriati e non si giungerà mai a un risultato. Molti pensano che sia sufficiente mettere tutto dentro una provetta e analizzare esoma e genoma per fare la diagnosi. Non è assolutamente vero, bisogna ipotizzare la diagnosi clinica e dire al laboratorio che test effettuare per dimostrarla. I risultati delle analisi molecolari devono essere integrati con la storia familiare, con i dati clinici e strumentali del paziente e con la letteratura scientifica per verificare la congruenza del dato del laboratorio con il quadro clinico del paziente. Un percorso di scambio continuo tra ambulatorio e laboratorio.

C'è una visione un po' 'magica' della Genetica?

Le persone, purtroppo, hanno spesso la convinzione, anche grazie alle informazioni mediatiche di vario livello, che con la potenza della Genetica si possa risolvere tutto. Non è vero, continuiamo a non sapere molte cose. Ciò dipende anche dal fatto che siamo tutti diversi, i meccanismi patogenetici delle malattie sono complessi. Tutti noi abbiamo delle varianti nel nostro genoma che ci contraddistinguono, ma che non sono necessariamente patogenetiche e quindi dannose. Il termine mutazione è inteso nel senso comune come qualcosa di negativo, che fa del male; esistono invece varianti che ci permettono di vivere meglio, di avere un fattore di difesa verso alcune patologie o un migliore adattamento all'ambiente che ci circonda.

Ma tutte le patologie hanno una base genetica?

No, spesso ci troviamo di fronte a malattie che hanno una base cosiddetta multifattoriale, ovvero determinata dall'interazione di fattori genetici e di fattori acquisiti/ambientali. Quindi il genetista medico deve capire se si tratta di una patologia chiaramente ed esclusivamente su base genetica o se invece è una forma multifattoriale o acquisita. Ad esempio, la malattia di Parkinson, che è generalmente una malattia sporadica, ma della quale esistono rare forme genetiche. La sclerosi laterale amiotrofica è quasi sempre acquisita, ma ci sono delle forme geneticamente determinate che vanno riconosciute. Il riconoscimento di queste forme genetiche serve, oltre che per il paziente, anche per dare un'informazione corretta sul possibile rischio per i suoi famigliari. Il dato genetico ha sempre un'importante ricaduta anche sul nucleo famigliare.

Tutto questo riguarda in particolar modo la Neurologia?

L'80% delle malattie neurologiche ha basi genetiche, quindi la Neurologia è la branca della Medicina che si avvale di più del genetista medico ed è ciò che mi ha appassionato fin da studentessa. Ho una passione enorme per il mio lavoro, perché mi permette di studiare un ambito estremamente affascinante. Volevo una disciplina che mi facesse partire dal paziente, fare ricerca e poi ritornare al paziente. La Genetica Medica

consente di mettere insieme la nostra conoscenza di medici – la Medicina non è una scienza ma una conoscenza – e la ricerca scientifica. La Genetica Medica coniuga queste due cose: ho un'idea, cerco di seguirla, ho una tecnologia che sta diventando sempre più potente, però, prima di tutto, devo sempre pensare al paziente. Io sono un medico e sono partita dalla Medicina Interna, dalla clinica per poi fare ricerca e poi ritornare al paziente.

Bisogna anche distinguere la diagnosi e l'eventuale terapia genica, perché sono due cose molto diverse.

Certo, dobbiamo distinguere tra la pratica diagnostica consolidata, quella che potrebbe diventarlo tra qualche anno e la possibilità reale della terapia genica. Quando proponiamo test genetici ai pazienti spieghiamo – il consenso informato è una componente fondamentale della nostra consulenza – che alcuni esami hanno una ricaduta immediata, altri potrebbero averla tra qualche anno con un'eventuale terapia genica. In alcune malattie siamo abbastanza avanti, nella distrofia muscolare spinale ad esempio. Tra le terapie geniche sulle quali stiamo attivamente lavorando una riguarda la malattia di Huntington, malattia per la quale Genova è un centro di riferimento italiano. Visto che ci occupiamo di questa malattia da più di 25 anni, siamo stati selezionati per il primo trial di terapia genica. Purtroppo, non è andato bene come speravamo, per diversi motivi, ma l'esperienza maturata ci permetterà di progredire in questa direzione. Sono già in fase di studio altri trial che hanno fatto tesoro di questa prima esperienza.

In cosa consiste esattamente una terapia genica?

In breve, nell'impedire che il difetto genetico crei il danno, sostituendo il gene malato nelle cellule dell'organismo. Questo si può ottenere abbastanza facilmente nelle cellule del sangue: si fa un prelievo di midollo osseo, si trasforma la cellula ematopoietica e la si reinserisce con lo stesso approccio utilizzato per i trapianti di midollo nelle leucemie. Ma ciò non si può fare per tutte le cellule del nostro organismo, alcune sono più accessibili, altre meno. Il sistema nervoso centrale è il meno accessibile di tutti e può esse-

re raggiunto, ad esempio, con una puntura lombare che inietti nello spazio liquorale un farmaco che blocchi il meccanismo patologico. Ad esempio, nella malattia di Huntington il difetto genetico provoca l'accumulo di una proteina portando a morte prematura i neuroni del nostro cervello. Se riuscissimo ad impedire l'accumulo di questa proteina, utilizzando molecole in grado di bloccare o il DNA o l'RNA, potremmo arrestare il meccanismo che determina la malattia. Nella pratica clinica esistono ormai terapie per malattie diverse che usano questo approccio, iniettando quello che viene definito oligonucleotide antisenso, come è ormai possibile per l'amiloidosi da mutazione della transtiretina o alcune rare forme genetiche di sclerosi laterale amiotrofica. In questi casi la terapia deve essere somministrata ad intervalli regolari per tutta la vita. Invece, per altre patologie, è ormai disponibile una terapia genica definitiva, ovvero l'inserimento di un gene normale al posto del gene difettoso. Questo è possibile mediante l'utilizzo di vettori virali modificati in modo da raggiungere le cellule da trasformare e inserire nel loro genoma la forma corretta del gene. È quello che è ormai realtà nell'atrofia muscolare spinale, malattia gravissima e fino a pochi anni fa, mortale.

Cure impensabili solo pochi anni fa?

Oggi abbiamo trial in corso in varie fasi per diverse patologie, alcuni vanno bene, altri no. Siccome, però, l'innovazione tecnologica è ormai rapidissima, quello che si impara su una malattia lo si trasferisce subito ad un'altra. Mi aspetto di assistere a un cambiamento storico nei prossimi anni. Nel corso della mia vita professionale ho potuto seguire i progressi su alcune malattie di cui non si conoscevano i geni causali, in seguito ho assistito alla scoperta di questi geni, poi, per molti anni, non è apparentemente cambiato niente perché non si avevano le conoscenze per progettare una terapia genica. Adesso credo che la nuova generazione di medici vedrà la sconfitta di molte malattie ereditarie.

E le malattie rarissime?

Spesso i pazienti dicono: su questa malattia non ci sta lavorando nessuno. È vero per la singola Malattia Rara, spesso pochi la studiano,

ma poi i meccanismi risultano comuni ad altre patologie e quindi appena abbiamo una nuova conoscenza la trasferiamo ad altre malattie. In questo senso, contrariamente a quello che si pensa, l'Italia e l'Europa sono leader in importanti ricerche, quindi, non sempre a rimorchio di Stati Uniti o Canada. Gli studi sulla corea di Huntington sono un esempio.

Questa ricerca rientrava nel Dipartimento di Eccellenza?

Non direttamente, il trial è stato effettuato negli ultimi due anni, mentre il Dipartimento di Eccellenza è partito cinque anni fa. Questo studio è però rientrato nella valutazione finale. Sicuramente il fatto che ci fosse un gruppo consolidato ed esperto di genetisti e neurologi ha contribuito, insieme ad altri importanti fattori, a farci scegliere come Dipartimento di Eccellenza. Infatti, questa valutazione viene fatta non solo sulla produttività scientifica, ma sulla struttura in generale, sui componenti del Dipartimento e la loro capacità di integrazione multidisciplinare, sulla capacità di attrazione dei fondi, sulla strumentazione disponibile, sugli organici.

Quante persone sono state coinvolte in Italia nel trial sulla malattia di Huntington?

In Italia eravamo 7 centri. A livello mondiale era previsto l'arruolamento di circa 900 pazienti. È stata fatta una scelta di equità, ogni centro poteva inserire 5 pazienti. Qualcuno è riuscito ad averne di più ma la scelta è stata equilibrata, non c'è stato un centro più potente degli altri. Tutti uguali, tutti i con gli stessi criteri di accesso.

Quanti persone hanno contratto la malattia di Huntington in Italia?

La prevalenza della malattia riportata in letteratura era di circa 1:100.000, chiaramente sottostimata. Gli studi più recenti riportano una prevalenza molto più elevata, dimostrata dal numero di pazienti che diagnostichiamo nei nostri centri. Noi seguiamo più di 200 famiglie all'anno, molti in arrivo da altre Regioni.

Che sintomi provoca la malattia di Huntington?

È considerata una demenza presenile, quindi a esordio precoce, è un'associazione di sintomi motori, deficit cognitivo e disturbi psichiatrici. Nella forma classica è facile da riconoscere ma ci sono tanti pazienti non diagnosticati; l'ereditarietà non è sempre palese, la presentazione clinica è molto variabile e l'esordio varia dai cinque agli ottant'anni. Si può fare la diagnosi precoce e sono molto felice di dire che oggi, in Italia, è possibile la diagnosi preimpianto, attraverso un percorso di procreazione medicalmente assistita. In particolare, il nostro centro, in collaborazione con la Medicina della Riproduzione della Clinica Mangiagalli di Milano, offre il test genetico preimpianto in ambito SSN, quindi senza costo per le coppie che affrontano questo complesso percorso e che si rivolgono a noi da tutta Italia. La diagnosi preimpianto mette a disposizione della coppia una reale possibilità di scelta.

Un adulto senza sintomi, ma che ha un genitore malato, può fare il test?

C'è la possibilità, regolamentata da linee guida internazionali, di fare un test presintomatico per le malattie ad esordio tardivo. Per la legge italiana il test genetico può essere fatto dalle persone a rischio, a partire

dai 18 anni. Il test viene offerto all'interno di un percorso, in cui sono il genetista clinico, lo psicologo e il neurologo a fornire una serie di informazioni, contatti, colloqui, per arrivare alla decisione se effettuare o meno il test presintomatico. Le persone che decidono di effettuarlo – che non sono pazienti perché asintomatici – vengono seguite dal nostro centro, non sono lasciate sole, e questo forse è il motivo per cui veramente in tanti si rivolgono a noi. Oggi ho visto una ragazza che 10 anni fa accompagnava la madre in ambulatorio, adesso ha 24 anni, e mi ha detto: sono tornata a fare il test presintomatico, voglio decidere cosa fare della mia vita, voglio sposarmi, avere figli.

Questa procedura avviene solo per la malattia di Huntington o anche per altre malattie genetiche?

Il protocollo creato per la malattia di Huntington è stato utilizzato come modello e trasposto, con adeguate modifiche in base alle caratteristiche cliniche, alle altre malattie a esordio tardivo.

Quali sono queste malattie?

Moltissime sono patologie neurodegenerative, ad esempio la sclerosi laterale amiotrofica, le demenze frontotemporali, le forme di Alzheimer ereditarie, oppure alcune patologie sistemiche come l'amiloidosi da transtiretina, che adesso ha la disponibilità di farmaci che bloccano il meccanismo patogenetico. In realtà questo modello può essere utilizzato per qualsiasi malattia ereditaria ad esordio tardivo della quale si conosca il gene causale. Tuttavia, non tutte le persone a rischio scelgono di fare il test; naturalmente l'atteggiamento cambia nel momento in cui si è certi che esista una terapia. Per questo stiamo vedendo tantissimi ragazzi, che hanno una familiarità con queste malattie, che si rivolgono a noi per avere maggiori informazioni in base alle quali prendere una decisione.

Le informazioni circolano.

Le facciamo circolare. Nel momento in cui il test presintomatico può portare alla possibilità di utilizzo precoce di una terapia specifica, l'informazione viene immediatamente fornita alla famiglia.

Avete anche contatti coi medici di base, viene incentivata l'attività di prevenzione?

I medici di famiglia sono uno dei punti cardine per le malattie rare, il medico sul territorio è quello più vicino alle persone, in ospedale generalmente li vediamo ogni sei mesi, il medico di famiglia molto più frequentemente. Purtroppo, non tutti i medici di Medicina Generale hanno la stessa sensibilità e preparazione. La formazione, però, sta cambiando, sia a Medicina sia nelle Scuole di Specializzazione, e da qualche anno esiste una formazione specifica su questi temi. È prevedibile quindi che in futuro ci sarà una maggiore interazione. Noi la cerchiamo sempre, anche perché è ovvio che per questo tipo di malattia bisogna seguire le famiglie in un lungo percorso: l'esordio, la progressione, il fine vita e il rischio dei famigliari. Il medico di famiglia è quello che ha il polso della situazione. Basti pensare che il medico che ha dato il nome alla malattia, lo statunitense George Huntington, era il medico condotto di un paesino di campagna. Ha osservato per anni quello che succedeva ai suoi pazienti e, nell'Ottocento, ha descritto in un modo insuperabile la malattia in tutti i suoi aspetti. Quindi il medico di Medicina Generale è un passaggio obbligatorio.

Come entrano le cellule staminali, nella terapia genica?

Hanno un ruolo ormai definito nelle patologie ematologiche, per quanto riguarda invece il sistema nervoso, il trapianto di cellule staminali non ha dato ancora buoni risultati. È stato fatto un po' di anni fa un trial sul trapianto di staminali nella sclerosi laterale amiotrofica sui nostri pazienti, ma purtroppo non ha avuto effetti positivi.

Ma fa parte della Genetica Medica?

No, è un campo collaterale, un terreno scivoloso, molto delicato. Per la sclerosi multipla il trapianto autologo di staminali esiste, però in quel caso ha un senso, perché bisogna ripopolare una piccola regione che è stata demielinizzata. Ma per le malattie neurodegenerative non è probabilmente l'approccio corretto.

Come ha contribuito il progetto del Dipartimento di Eccellenza al vostro lavoro?

È stato un enorme incentivo perché il fatto che il Dipartimento riconoscesse che la Genetica Medica poteva avere un ruolo centrale non era scontato. L'altra cosa importante è che è stato valorizzato il ruolo trasversale della Genetica Medica, con ricadute positive su diversi ambiti. Sicuramente il nostro è un settore povero, nel senso che la Genetica Medica non interessa le aziende farmaceutiche perché non somministriamo generalmente medicinali. Eravamo quindi un settore con pochi fondi; sicuramente il Dipartimento di Eccellenza ha migliorato la situazione e ci ha permesso di arruolare persone, come il Professor Federico Zara del Gaslini, (*vedi intervista Ndr*) che è entrato nel Dipartimento come Professore ordinario. Ha un prestigioso curriculum e ha vinto il concorso grazie alle sue pubblicazioni e alle sue collaborazioni internazionali che attraggono grant nazionali e internazionali. C'erano candidati da tutto il mondo, tanti genetisti che volevano venire a Genova. È stata anche l'occasione per incentivare una collaborazione tra il Gaslini e San Martino che erano un po' separati. Adesso abbiamo numerosi progetti in comune, stiamo cercando di non duplicare i percorsi e di essere sinergici su altri, per aumentare l'efficienza.

I pediatri sono quelli che stanno avendo più soddisfazioni dalla terapia genica?

I pediatri in questo momento sì, per l'atrofia muscolare spinale che è diventata curabile nei bambini.

Esistono malattie rare che hanno esordio anche negli adulti?

Sì, ad esempio l'amiloidosi da mutazioni della transtiretina, una malattia sistemica che ha esordio generalmente dopo i 50 anni e che può essere trattata con oligonucleotidi antisenso. Va però riconosciuta tempestivamente, prima che il danno d'organo sia irreversibile. A Genova abbiamo formato un'équipe multidisciplinare che si occupa di questa patologia e che include il genetista medico, il neurologo e il cardiologo. Il test genetico può essere fatto anche dai soggetti pre-

sintomatici che poi vengono inseriti in un percorso di sorveglianza *ad hoc* per identificare tempestivamente chi può avvalersi delle nuove terapie geniche.

Tutte le malattie genetiche sono ereditarie?

Una malattia ereditaria ha sempre una base genetica, ma una malattia genetica non è necessariamente ereditata. Ci sono persone nelle quali la mutazione è *de novo*, ovvero si è creata a causa di una sbagliata replicazione del DNA al momento della formazione dei gameti o dell'embrione.

Quindi è fondamentale sapere se siamo di fronte veramente a una malattia genetica, perché, ad esempio, il Parkinson può essere di origine genetica oppure no.

La malattia di Parkinson e i parkinsonismi sono un ambito di studio affascinante. In Italia sono stati recentemente creati gli 'Istituti Virtuali Nazionali' dedicati a particolari gruppi di malattie. Sono 9 e includono le demenze, i disturbi del movimento (Parkinson), la sclerosi multipla, le malattie neurologiche rare, le epilessie, le malattie del motoneurone, le malattie cerebrovascolari, le malattie neuro-oncologiche, le malattie neuromuscolari. Il Ministero della Sanità li ha immaginati come forma di coordinamento tra tutti gli IRCCS che si occupano di queste patologie. È stata quindi creata una rete, costituita da piattaforme tecnologiche e attività trasversali a servizio di tutte le aree delle Neuroscienze cliniche e sperimentali. L'obiettivo è di offrire ai pazienti diagnosi e cure su tutto il territorio nazionale con equità assistenziale e arrivare a un'armonizzazione del trattamento, delle diagnosi e delle terapie. È un progetto molto stimolante che dà un nuovo impulso al nostro lavoro. Il fatto che San Martino sia diventato un IRCCS per le Neuroscienze ha aperto molte prospettive positive. Ci sono gruppi di lavoro trasversali, abbiamo imparato e condiviso tantissimo in riunioni che ci hanno fatto crescere scientificamente e clinicamente. Sulla malattia di Parkinson stanno per partire due trial specifici, per pazienti con mutazioni in due geni, *GBA* e *LRRK2*. Sono due geni associati a forme di parkinsonismi giovanili, generalmente più gravi e con prognosi diversa rispetto alle forme più tardive. Ai pazienti che stiamo

arruolando proponiamo tutta una serie di possibilità, dalla riabilitazione con programmi personalizzati alla consulenza genetica, all'analisi molecolare e anche a una specifica valutazione degli aspetti cognitivi. Il tutto al fine di offrire un trattamento personalizzato e migliorare la prognosi a lungo termine.

Gli Istituti Virtuali riguardano in particolare quali specialità?

Tutte le specialità necessarie alla diagnosi e al miglior trattamento dei pazienti: la clinica, il Neuroimaging, la proteomica, la neuroimmunologia, la teleriabilitazione e l'informatica.

Saranno accessibili solo ai medici?

Saranno accessibili a tutti i pazienti che si rivolgono per diagnosi e cure agli IRCCS italiani di Neuroscienze e a tutti i medici coinvolti in questo processo. Ci sarà un centro, nazionale, che si occuperà della piattaforma virtuale sulla quale inserire i dati, ovviamente in anonimo, di tutti i pazienti, dal Neuroimaging alla genetica, alla genomica, all'anatomia patologica, in modo da avere un'enorme banca dati, che ci permetterà di capire le traiettorie cliniche di questi pazienti.

Dalla genetica alla genomica funzionale: diagnosticare per curare

Federico Zara (Napoli 1968), Professore Ordinario di Genetica Medica all'Università di Genova. Direttore Unità di Genetica Medica dell'Istituto G. Gaslini.

Lei è diventato Professore Ordinario nell'ambito del progetto del Dipartimento di Eccellenza?

Sono un biologo e ho seguito un percorso professionale nel campo delle neuroscienze applicate. Fino al 2019 ho diretto il laboratorio di neurogenetica e neuroscienze dell'Istituto Gaslini, nel contesto di competenze molto sviluppate in campo neuropediatrico. Il progetto del Dipartimento di Eccellenza aveva previsto una figura di genetista che potesse fare la sintesi di grandi interessi in campo neurologico coinvolgenti i due IRCCS genovesi, Gaslini e Policlinico San Martino. Il mio curriculum corrispondeva bene a quella figura e così ho deciso di partecipare al concorso. Eravamo in otto, io ero il più giovane. Ho preso servizio all'università il 31 dicembre 2019. Da quel momento ho dovuto, ovviamente, occuparmi anche della didattica, della quale comunque avevo già fatto esperienza, avendo avuto la titolarità di corsi a Biologia e facendo parte stabilmente di Collegi dei Dottorati e Consigli di Corsi di Specializzazione.

Con il Covid si è capito quanto le biotecnologie siano importanti, oggi quasi tutti sanno cos'è l'RNA.

Il Covid è stato utile da questo punto di vista perché ha messo in evidenza l'importanza di una corretta informazione e di figure in grado di rivolgersi al grande pubblico, attraverso i mass media. Contemporaneamente però abbiamo dovuto assistere agli interventi di incompetenti a cui veniva data la parola nei talk show. Credo che sia indispensabile far capire che oggi la medicina è cambiata perché coinvolge anche ingegne-

ri e fisici, che si occupano dell'elaborazione delle immagini, informatici che gestiscono i Big Data e matematici che con gli algoritmi traggono un senso dall'enorme massa dei dati disponibili.

Quali sono le principali malattie genetiche in ambito pediatrico?

Difficile dare un numero esatto. Sappiamo che le malattie genetiche propriamente dette, cioè determinate interamente dal nostro DNA, sono più di seimila. Di queste la maggior parte sono ad esordio pediatrico. La collega Paola Mandich si occupa invece presso il Policlinico San Martino di quel tipo di patologie che hanno un esordio nell'adulto: il morbo di Huntington, l'Alzheimer e il Parkinson. Se però dobbiamo fare una proporzione, la grande maggioranza delle malattie genetiche rare sono di interesse pediatrico. In molte di queste forme, che noi chiamiamo sindromiche, multisistemiche, sono coinvolti diversi organi e tessuti. Quindi possiamo dire che, in campo medico, non esiste disciplina, se non forse l'immunologia, più trasversale della genetica.

Quali sono i suoi settori di studio?

Mi sono occupato molto di epilessia, di malattie neuromuscolari e neurodegenerative, con esordio nell'infanzia o nell'adolescenza. Il mio lavoro consiste nel mettere a punto test genetici e trasferirli all'attività diagnostica, in modo da offrire ai bambini che si riferiscono all'Istituto Gaslini una diagnosi molecolare. In particolare, sono specializzato nell'identificazione, con varie tecniche, di nuovi geni-malattia, per scoprire la causa genetica di patologie non ancora inquadrate dal punto di vista molecolare. Inoltre, eseguiamo in Laboratorio studi cellulari per comprendere i meccanismi che determinano alcune patologie genetiche.

Come si individua una malattia genetica?

Normalmente per prima cosa, bisogna escludere le cause di natura acquisita. Se siamo, ad esempio, di fronte a un'epilessia si deve accertare che non siano presenti traumi, tumori, malattie cardiovascolari e cerebrovascolari; a quel punto si prendono in considerazione i fattori

genetici. Poi ci sono delle caratteristiche che già di per sé indicano una possibile malattia genetica. Specifiche malformazioni cerebrali in un bambino appena nato sono probabilmente di natura genetica. Normalmente in questi casi vi è alla base un'alterazione a livello molecolare che poi si è manifestata con una sindrome malformativa cerebrale.

Come è avanzata la ricerca nel corso degli anni?

L'identificazione del gene della distrofia, uno dei primi geni responsabili di malattia genetica ad essere scoperto, risale alla seconda metà degli anni Ottanta; la ricerca è esplosa però nel decennio successivo grazie all'evoluzione delle biotecnologie. Prima sono state identificate, a causa di limitazioni di tipo metodologico, le forme di tipo familiare, caratterizzate da diversi casi in una stessa famiglia. Oggi invece possiamo effettuare il sequenziamento del genoma in laboratorio ed ottenere uno screening genetico individuale, a basso costo e in modo estremamente accurato; ciò ci consente, ad esempio, di verificare se siamo in presenza di malattie genetiche non trasmesse, originate per la prima volta in quel paziente. In questi casi il bambino presenta una mutazione, assente nei genitori. Queste condizioni erano difficilmente diagnosticabili in passato. Tra questi vi sono casi molto rari, quelli descritti possono essere solo dieci al mondo, per i quali stiamo solo oggi accumulando conoscenze.

Lei fa ricerca anche sulle cellule staminali?

Si utilizzano cellule staminali non embrionali, derivate da cellule dei pazienti con malattie neurogenetiche, per progetti di medicina personalizzata. Certamente la diagnosi molecolare aiuta la famiglia e possiamo consigliarla nella pianificazione familiare. Dall'altra parte c'è la terapia. La maggior parte delle terapie disponibili è scarsamente efficace su queste forme genetiche, perché sono terapie sintomatiche. Non si combatte la malattia, ma solo i suoi sintomi. Nella quasi totalità dei casi bisogna costruire progetti che sono mirati allo sviluppo di strategie mirate a correggere il difetto molecolare. Una volta identificata la mutazione e ottenuta la diagnosi, ci si pone la domanda: possiamo curare questa patologia? L'informazione genetica

come può essere utilizzata? In rarissimi casi esiste già un farmaco per curare quella malattia, ma quasi sempre non è così. Il nostro obiettivo è quindi quello di contribuire a creare una terapia personalizzata che può essere genica, ma anche farmacologica. Non sempre si può utilizzare la terapia genica, ci sono delle limitazioni tecniche. Le aree cerebrali sono molto difficili da aggredire con i vettori virali perché ci sono difese naturali, ad esempio il sistema immunitario e la barriera ematoencefalica.

Perciò vi state impegnando a livello cellulare?

Le cellule del paziente sono dei piccoli laboratori individualizzati e quindi noi ci siamo specializzati in tecniche che ne consentono lo studio accurato. Ci occupiamo inoltre di studi e screening di farmaci su cellule del paziente o su linee cellulari che riproducono il difetto del paziente. Per prima cosa cerchiamo di capire quali sono i difetti cellulari che sono dovuti alla mutazione, quindi testiamo i farmaci cercando di comprendere quali siano i composti in grado di correggere tali difetti. L'obiettivo più complesso è capire quale è la differenza tra la cellula di controllo normale e quella difettosa, talvolta molto sottile. Noi che studiamo le malattie neurologiche abbiamo maggiori difficoltà tecniche rispetto, ad esempio, a chi lavora con le cellule del midollo osseo, a causa dell'inaccessibilità del tessuto cerebrale.

Come avete affrontato il problema?

Da qualche anno usiamo un metodo di riprogrammazione cellulare ideato dai premi Nobel John B. Gurdon e Shinya Yamanaka. Si preleva una cellula della pelle del paziente, portatrice di una mutazione; la cellula viene trattata con specifiche molecole che ne guidano una regressione al livello di cellula staminale, per così dire la ringiovaniscono; infine, la cellula staminale si può trasformare in cellula neuronale (o in altri tipi cellulari), grazie a ulteriori specifici trattamenti. Si ricrea così una popolazione di neuroni del paziente a partire dalla pelle. Possiamo in questo modo studiare le proprietà del neurone, senza dover accedere al cervello. Quindi abbiamo disponibili su vetrino i neuroni dei pazienti affetti dalle diverse patologie di interesse e ne

studiamo le proprietà, ad esempio, proprietà elettriche e morfologiche. Nel caso dell'epilessia le crisi sono sottese da ipereccitabilità che originano scariche eccessive, sincrone e incontrollate. In relazione a ciò analizziamo se questi neuroni hanno attività elettrica alterata. A questo punto è possibile ipotizzare l'utilizzo di un farmaco che intervenga su quella caratteristica specifica della cellula. La cellula diventa così, alla fine, un piccolo laboratorio che ci consente di acquisire nuove conoscenze e di progredire.

Come è possibile ringiovanire una cellula?

Alla base c'è lo studio dei processi di programmazione cellulare. In un organismo le cellule hanno lo stesso DNA poiché provengono tutte da un'unica cellula fecondata, lo zigote, però poi si differenziano, in una linea piuttosto che in un'altra, originando tessuti e organi diversi. Questo straordinario progetto di differenziamento è contenuto nell'unico e identico DNA e si esplica attraverso l'utilizzo dei cosiddetti fattori di trascrizione che modificano l'espressione dei geni e consentono quindi alle cellule di assumere morfologia, struttura e funzioni diverse una dall'altra. Modificazioni, cosiddette epigenetiche, modellano lo stesso DNA che esplica da cellula a cellula funzioni differenti. Noi non facciamo altro, tra virgolette, che fornire dei fattori di trascrizione che sono in grado di riprogrammare il DNA e ringiovanire la cellula fino allo stadio di staminalità. Poi, a piacere, posso seguire il percorso inverso, cambiare i fattori di trascrizione, e la cellula staminale diventa una tra le tante cellule adulte specializzate di cui è composto un organismo. È come, per semplificare, cambiare canale alla televisione.

Si può fare con cellule di tutti i tessuti?

La ricerca è stata fatta su tessuti accessibili: pelle, sangue, addirittura urina, perché dobbiamo eseguire prelievi non invasivi. La cosa interessante è che si possono generare quasi tutti i tessuti anche se non in modo perfettamente fedele. Infatti, permane nella cellula originale quella che si chiama la memoria epigenetica. Tornando alla metafora televisiva, resta un po' di disturbo sul canale originario, non siamo in grado di resettare completamente il programma.

Tutto questo escluso il tessuto del midollo spinale?

Il sistema nervoso ha delle complicazioni aggiuntive. In realtà le cellule che compongono il sistema nervoso sono molto differenti. Il termine neurone, che tutti conosciamo, è generico: esistono sottopopolazioni molto specifiche, con funzioni diverse, talvolta opposte: neuroni con funzione eccitatoria e altri con funzione inibitoria. Poi nel sistema nervoso ci sono cellule non neuronali, quali ad esempio astrociti, che hanno funzione trofica e di sostegno. Il sistema nervoso è complicatissimo e non siamo perfettamente in grado di riprogrammare tutti i sistemi cellulari. Questo è un campo di ricerca enorme, ma è molto importante perché in parallelo la ricerca sui modelli animali sembra avere una battuta d'arresto.

Esiste un problema etico per le sperimentazioni animali?

Negli ultimi anni le limitazioni sono molto aumentate. Anche su questo tema sarebbe opportuno un confronto sereno e razionale. Da una parte c'è una sensibilità giustamente accresciuta sull'utilizzo degli animali per esperimenti, dall'altra la difficoltà di studiare sistemi alternativi di studio per malattie molto gravi, specifiche dell'uomo e fenomeni molto complessi, quali i processi di apprendimento di comunicazione sociale, per fare alcuni esempi. Quindi l'utilizzo di metodiche come la riprogrammazione cellulare, che sono totalmente innocue, devono essere privilegiate. Molti laboratori con animali stanno limitando le attività in Europa o addirittura chiudendo, in particolare quelli con mammiferi superiori, come le scimmie, lasciando ad altri, ad esempio la Cina, il compito, comprensibilmente sgradevole, di condurre ricerche in campi strategici. Un dibattito poco popolare, ma trasferibile ad altri settori della ricerca scientifica. Al Gaslini abbiamo investito molto sugli studi basati su tecniche di riprogrammazione cellulare, perché riflettono le caratteristiche specifiche dei bambini portatori di malattie genetiche e consentono applicazioni di medicina personalizzata. Mi pare che questa strada rappresenti una buona alternativa nella giusta prospettiva di limitare la sperimentazione animale agli studi che non ne possono fare, ad oggi, a meno.

Come vede la possibilità di trarre le cellule staminali dal cordone ombelicale?

L'utilizzo dei cordoni è stato molto enfatizzato in passato, francamente sovrastimato. I protocolli per la trasformazione delle cellule della pelle o del sangue sono ormai consolidati, non sembra che le cellule estratte dai cordoni offrano vantaggi così significativi. Comunque dobbiamo prendere atto che i cordoni congelati sono stati utilizzati molto poco.

Perché cellule staminali indotte e non cellule staminale embrionali?

Perché in Italia, pur potendo importarle dall'estero, le staminali embrionali non possono essere prelevate per scopo di ricerca, ad esempio, da embrioni non utilizzati per le fecondazioni artificiali, come avviene in altri Paesi.

C'è un problema etico?

Esiste un problema etico reale che ruota intorno alla praticabilità di usare cellule di embrioni. Ma non solo, credo ci sia anche una limitata maturità nell'affrontare l'evoluzione della scienza. Di conseguenza si

procede per ideologie, senza avviare discussioni sulla reale natura dei problemi in campo. Manca talvolta lucidità nei ragionamenti e coerenza nelle azioni, si ignorano concetti fondamentali, come quelli che stanno alla base della ricerca sperimentale, della medicina supportata dalle evidenze. Ad esempio, l'opposizione alla vaccinazione, non solo relativa alla pandemia Covid-19, mette in luce il blocco culturale di frange ancora ampie di popolazione in tutti gli strati sociali e la diffidenza nella scienza. Purtroppo, il ragionamento scientifico, spesso, non riesce a emergere, coperto dalle fake news e dalle dietrologie. Eppure, condividiamo il DNA del grande Galileo, padre del metodo sperimentale… Comunque, non è solo un fenomeno italiano, anche se da noi il problema mi sembra particolarmente acuto, è molto trasversale e a volte coinvolge persino le istituzioni. Anche in quelle sedi la cultura scientifica viene apprezzata a fasi alterne.

E la ricerca ha bisogno di risorse.

La ricerca costa. L'Istituto Gaslini ci mette a disposizione fondi strutturali del Ministero della Salute, l'università fornisce dottorati. Le attrezzature le acquisiamo in gran parte grazie a fondi in conto capitale. Però in gran parte le risorse correnti dobbiamo trovarle. Attraverso bandi Istituzionali, ad esempio il PRIN, progetti di ricerca di interesse nazionale del MUR o la Ricerca Finalizzata del Ministero della Salute. Non dimentichiamo inoltre i bandi Europei, che sono diventati progressivamente più importanti. Tra i nostri finanziatori ci sono poi numerosi enti privati, come la Compagnia di San Paolo e la Fondazione Telethon. Reperire fondi è un'attività molto impegnativa, ma è necessaria perché i bandi competitivi selezionano le migliori progettualità.

Venendo alla terapia delle malattie neurologiche del bambino, quali sono i progressi in corso?

La svolta, in prospettiva, l'ha data la progressiva maturazione delle metodologie per la terapia genica, che può essere ipotizzata per molte patologie, quando le mutazioni spengono il funzionamento del gene. Allora dall'esterno – con l'approccio che si chiama *gene replacement* – si reintroduce il gene funzionante, attraverso un vettore, tipicamente

virale, che produce la proteina che manca. La difficoltà è la reazione immunitaria, perché il nostro organismo si è sviluppato per difendersi da fattori esterni. Ad esempio se il bambino è candidato alla terapia genica per SMA (Atrofia muscolare spinale), ma è venuto a contatto con il virus utilizzato come vettore, ha già sviluppato gli anticorpi e quindi la terapia genica non può essere effettuata. Un altro problema è che il vettore deve essere in grado di far arrivare la proteina dove manca; esiste quindi un problema di accessibilità ai tessuti danneggiati molto rilevante in diverse patologie. Un ulteriore fattore critico è la rapidità di intervento. Per poter pensare di applicare terapie di precisione in molte patologie, i sintomi devono essere quasi assenti perché se un bambino li ha già sviluppati è difficile farli regredire. Quindi la diagnosi precoce è centrale per le malattie genetiche.

Ci può descrivere un caso specifico?

Da molti anni in tutte le Regioni è attivo un programma speciale di screening neonatale. Si preleva una goccia di sangue a pochi giorni dalla nascita e si esegue la diagnosi precoce di alcune malattie e nel caso si avvia la terapia che è in grado di prevenire i sintomi.

Al bambino appena nato?

Appena nato, i centri nascita liguri inviano un cartoncino con un paio di gocce di sangue di ogni neonato presso il Laboratorio di Screening di Malattie Metaboliche dell'Istituto Gaslini per l'analisi dei metaboliti. Adesso, grazie alle terapie geniche, stiamo cercando di estendere questi studi, utilizzando test genetici, sul DNA, attraverso programmi ancora in via sperimentale. Lo facciamo quando c'è disponibile una terapia genica come nel caso, appunto, della SMA (Atrofia muscolare spinale). Entro tre settimane riusciamo a fare la diagnosi; il bambino si presenta tendenzialmente sano ma se non intervenissimo nel giro di poco, svilupperebbe i sintomi e la SMA è una malattia molto grave, che può condurre al decesso entro i due anni. Se si interviene immediatamente, si può invece bloccare il decorso della malattia, una rivoluzione resa possibile dalla diagnosi precoce.

In altri casi la diagnosi precoce non si può fare?

Lo screening neonatale oggi non si può fare per tutte le seimila malattie genetiche, perché non ci sono ancora i metodi per una diagnosi precoce, rapida ed efficace e anche perché non ci sono le cure, se non per pochissime malattie. Pertanto il programma di screening precoce copre circa quaranta condizioni, ma il numero è, fortunatamente, in crescita, grazie alla disponibilità di nuove terapie. Il primo test è stato applicato alla fenilchetonuria, un deficit enzimatico che se non viene curato precocemente, conduce a disabilità cognitiva. Diagnosticata precocemente si può avviare una dieta specifica per somministrare ciò che manca.

Oltre alla terapia genica si progredisce anche sui farmaci?

Sì, c'è tutto il capitolo farmacologico. Per esempio, noi siamo esperti di una malattia genetica molto frequente, che è la fibrosi cistica; è una malattia multisistemica che colpisce in particolare i polmoni in cui il difetto genetico porta ad una alterazione della composizione del muco, più denso, che predispone a infezioni batteriche. L'alterata composizione di altri fluidi può provocare danni ad altri organi secernenti, come ad esempio il pancreas. Negli ultimi anni le ricerche hanno messo a disposizione terapie di precisione mirate allo specifico difetto genetico consentendo un miglioramento significativo nell'aspettativa di vita. Nel nostro laboratorio esiste un gruppo di ricerca, coordinato dalla Dott.ssa Pedemonte, che testa composti farmacologici in cellule dell'epitelio bronchiale per evidenziare la risposta funzionale. Tale test consente di identificare terapie personalizzate sul paziente. È stato possibile poi tramite lo screening random di 'librerie' di migliaia di nuove molecole identificare un nuovo potenziale farmaco, attualmente brevettato ed in via di sviluppo. Nella fibrosi cistica si propende per l'approccio farmacologico perché la terapia genica presenta delle difficoltà: il gene è molto grande e il vettore virale non riesce a contenerlo; inoltre, le cellule epiteliali formano una barriera impermeabile agli agenti esterni ponendo resistenza all'infezione del virus.

Ogni patologia sembra fare storia a sé?

In gran parte è vero. E questo fa un po' paura perché implica che ogni singola patologia richieda un approccio molto specifico. Difficile disegnare un metodo universale per curare allo stesso modo tutte le patologie. Certamente ci sono dei progressi di cui beneficiano tutti i ricercatori nei diversi campi di applicazione, soprattutto avanzamenti di natura tecnica. La conoscenza degli specifici meccanismi coinvolti nelle diverse patologie rimane fondamentale per progredire.

Quando ha iniziato a occuparsi di genetica?

Ho affrontato la prima malattia senza diagnosi nel 1994, appena laureato, negli Stati Uniti, insieme a un ricercatore italiano, il Dottor Massimo Pandolfo che lavorava sull'atassia di Friedreich all'Istituto Besta di Milano. La malattia era stata descritta per la prima volta nel 1864 e le sue cause genetiche erano rimaste sconosciute. Abbiamo lavorato per due anni a Houston in un centro di ricerca di altissimo livello, il Baylor College of Medicine, per risolvere il mistero e infine abbiamo identificato la mutazione causativa, un'espansione di una tripletta di basi del DNA. Ancora oggi la terapia efficace non è stata trovata. Il Dottor Massimo Pandolfo, da poco in pensione, mi ha espresso il suo rincrescimento per aver finito la carriera senza essere riuscito a trovare una cura per la malattia su cui aveva lavorato tutta la vita, della quale aveva individuato il gene. Da allora tuttavia le conoscenze si sono espanse notevolmente e non sarà lontano il tempo in cui nuovi approcci terapeutici verranno identificati.

Aumentano le opportunità e insieme le difficoltà…

Le sfide sono tante. Però sappiamo che la conoscenza progredisce non in modo lineare, piuttosto procede a balzi. Nell'atassia di Friedreich è noto il coinvolgimento della funzionale mitocondriale, si conoscono i meccanismi fisiologici ma la terapia genica non è ancora disponibile. Talvolta nei trial terapeutici dopo i primi test positivi emergono problemi in termini di sicurezza o efficacia, i programmi di sviluppo vengono rallentati o bloccati. Inoltre, il processo di sviluppo di un farmaco è

oggettivamente nelle mani delle case farmaceutiche che sono le uniche in grado di finalizzare la ricerca portando il farmaco sul mercato; un processo soggetto a stringenti regole, con tempistiche e fasi molto precise. Se nel percorso la ricerca fallisce in una fase, l'intero processo di sviluppo si interrompe e il farmaco è bruciato, talvolta per sempre. Regole che garantiscono qualità ma che incrementano notevolmente i costi, oggi enormi, spesso incompatibili con lo sviluppo di farmaci utilizzati da pochi pazienti.

Mi sembra abbastanza inquietante.

È vero, ma questa è la realtà. Oggi solo una forte partnership tra laboratori accademici, in grado di iniziare ricerche ad alto rischio, e le aziende farmaceutiche che si prendono carico delle molecole più promettenti sembrano consentire il percorso di una molecola che vada dalla ricerca pre-clinica al letto del paziente. Per fare un esempio, il Laboratorio di Terapia Genica di Telethon (TIGET) ha sviluppato quasi per intero la terapia genica per la malattia ADA-SCID (grave patologia del sistema immunitario), ma per la produzione e la commercializzazione della stessa si sono accordati con GSK, un colosso della farmaceutica internazionale. Pertanto, se da una parte la genetica apre orizzonti entusiasmanti per le terapie personalizzate, dall'altro esistono problemi di sostenibilità economica per lo sviluppo dei farmaci e la loro commercializzazione, legati al basso numero di pazienti, e al ritorno economico insufficiente. Non a caso le prime terapie personalizzate sul mercato hanno costi che si aggirano da centinaia di migliaia di euro a più di un milione per paziente. In questo contesto per le malattie rare si stanno cercando soluzioni di tipo regolamentatorio per velocizzare il processo di sviluppo e ridurre i costi.

La rivoluzione della risonanza magnetica

Matilde Inglese è Professore di Neurologia all'Università di Genova e responsabile del Centro Sclerosi Multipla della Clinica Neurologica. Ha lavorato fino al 2018 presso il Mount Sinai Hospital di New York, come Professore Ordinario di Neurologia e Neuroscienze e Direttore del Programma di Neuroimaging.

Lei ha lavorato molti anni negli Stati Uniti, con posizioni di alta responsabilità, poi ha deciso di tornare in Italia. Si considerava un 'cervello in fuga'?

No, sono andata all'estero dopo aver completato la mia formazione come neurologo clinico per perfezionarmi nell'ambito della ricerca in centri di grande prestigio medico-scientifico come l'Ospedale San Raffaele di Milano prima e la New York University e il Mount Sinai di New York dopo. Sono tornata a Genova nel 2019 con un programma di rientro dei cervelli. Il mio ritorno faceva parte di un progetto molto attrattivo, di collaborazione tra l'AISM, cioè l'Associazione Italiana Sclerosi Multipla, che ha la sua sede nazionale a Genova, l'Ateneo genovese e l'Ospedale San Martino. A quel tempo l'Ospedale Policlinico San Martino stava per diventare anche IRCCS per le Neuroscienze, quindi si è creato un consorzio tra questi tre Enti (AISM, Università di Genova e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino) che ha favorito il mio ritorno. Io portavo con me la competenza nell'ambito della clinica e della ricerca sulla sclerosi multipla, e in particolar modo sull'applicazione della risonanza magnetica ad alto e altissimo campo magnetico, 3.0 e 7.0 Tesla, (Tesla è l'unità di misura del campo magnetico), sia in studi sull'uomo sia in studi su modelli sperimentali. Il magnete a 3.0 Tesla (PRISMA, Siemens) attualmente in dotazione al Reparto di Radiologia dell'Ospedale San Martino è stato acquistato dall'AISM nell'ambito del progetto consorziale legato al mio rientro in Italia.

Tutto questo ha avuto poi una ricaduta sul progetto del Dipartimento di Eccellenza?

Sì, insieme ad altre progettualità, il Neuroimaging è diventato uno dei tre pilastri del progetto di Dipartimento di Eccellenza del DiNOGMI, ideato dal Professor Gianluigi Mancardi. La disponibilità del magnete a 3 Tesla è servita da trampolino di lancio per la progettualità relativa al Neuroimaging che è risultata strumentale alle ricerche delle diverse unità operative del DiNOGMI. Questo magnete, il 3 Tesla Prisma, è uno dei pochi magneti di questo genere al mondo. Si tratta di un apparecchio di risonanza magnetica che permette l'acquisizione di immagini di tutto il corpo, ma è particolarmente potenziato per studiare il cervello, con dei gradienti molto elevati che permettono di fare della ricerca avanzata nell'ambito delle Neuroscienze.

Questo le ha dato lo stimolo per venire in Italia?

Sì, per tornare a Genova dove mi sono laureata, ho completato la specializzazione in Neurologia con il Professor Gianluigi Mancardi, e parte del mio dottorato di ricerca. La mia tesi di specializzazione era focalizzata sul trattamento con trapianto di cellule staminali ematopoietiche nella sclerosi multipla, uno degli ambiti di ricerca e cura in cui la Clinica Neurologica di Genova ha avuto un ruolo pionieristico non solo in Italia ma anche a livello internazionale.

Lei è anche responsabile di uno studio multicentrico italiano per valutare proprio l'efficacia del trapianto autologo di cellule staminali ematopoietiche nella sclerosi multipla? Di cosa si tratta?

Sì, ho ereditato con molto piacere questo progetto dal Professor Gianluigi Mancardi che lo aveva ideato. Si tratta di un progetto speciale finanziato dalla Fondazione Italiana Sclerosi Multipla che ha il fine di dimostrare, in un trial clinico controllato, l'efficacia di questo trattamento verso le terapie ad alta efficacia attualmente approvate per la sclerosi multipla. Ormai si è consolidata una grande esperienza sull'utilità del trapianto, soprattutto nelle forme aggressive di sclerosi multipla che non rispondono alle terapie ad alta efficacia disponibili. È neces-

sario ora dimostrarne l'efficacia in uno studio controllato. Allo studio italiano parteciperanno 9 centri ematologici e neurologici distribuiti tra Nord, centro, Sud Italia e isole. C'è un grande interesse sulle opportunità di cura che questo trattamento può e potrà offrire ai pazienti con sclerosi multipla e studi molto simili sono in corso negli Stati Uniti, Inghilterra, Norvegia e Germania.

Quali sono oggi le nuove frontiere delle neuroimmagini?

Le neuroimmagini hanno radicalmente trasformato la ricerca, sia quella di base che quella applicata, perché è grazie soprattutto alla risonanza magnetica, ma anche a PET e TC (Tomografia computerizzata), che riusciamo ad anticipare le diagnosi delle malattie neurologiche. Inoltre, le tecniche di Neuroimaging avanzate ci stanno aiutando a capire sempre meglio come funziona il cervello, sia in condizioni fisiologiche sia quando affetto da un trauma o da una malattia. Questo grazie a dei magneti simili al nostro, o ancora più potenti (7.0 Tesla), che permettono di acquisire delle immagini ad altissima risoluzione spaziale, che danno la possibilità di vedere tanti dettagli anatomici; sembra quasi di guardare il cervello di soggetti vivi al microscopio. Quando studiavo nel laboratorio di neuropatologia del Professor Gianluigi Mancardi, guardavamo, insieme alla Dottoressa Elisabetta Capello, pezzettini del cervello *post-mortem* al microscopio per studiare il danno causato dalle malattie neurologiche. Le neuroimmagini forniscono l'opportunità di studiare le alterazioni indotte dalle malattie nel soggetto vivo, aprendo una finestra sul cervello e fornendo informazioni sulla sua morfologia e sulla fisiologia, che poi risultano molto utili nello studio delle varie malattie neurologiche. Inoltre, queste macchine di risonanza magnetica ad alto campo ci permettono non solo di ottenere immagini estremamente dettagliate da un punto di vista morfologico, ma danno anche la possibilità di raccogliere informazioni funzionali e metaboliche. Si acquisiscono grandi quantità di dati che poi possono essere processati attraverso l'applicazione di specifici modelli matematici. Otteniamo altresì informazioni sul modo in cui il cervello lavora nella sua totalità, in termini di circuiti nervosi o network funzionali e strutturali. Con le tecniche di neuroimaging avanzate possiamo fare quasi un'analisi neu-

ropatologica in vivo, cioè non solo riusciamo a vedere meglio i dettagli morfologici ma possiamo anche quantificare i vari componenti del cervello, come mielina, cellule neuronali con i loro assoni, dendriti e sinapsi, e capire se sono stati danneggiati e come hanno cercato di riparare il danno. Si può dire che uno dei grandi vantaggi del Neuroimaging avanzato ad alto campo magnetico è quello di fornire informazioni a livello non solo macroscopico ma anche cellulare e molecolare utili per diagnosi, prognosi e scelta del trattamento più appropriato.

Più informazioni, diagnosi più precise.

Sicuramente le tecniche di risonanza magnetica permettono di fare una diagnosi sempre più precoce e più specifica, ma anche di monitorare l'evoluzione delle malattie neurologiche e la risposta ai trattamenti. Uno dei grandi vantaggi della risonanza magnetica è infatti quello di non esporre il soggetto a radiazioni e quindi gli esami possono essere ripetuti più volte, al contrario della PET e della TAC che utilizzano radiazioni ionizzanti. Il monitoraggio nel tempo della progressione della malattia è particolarmente importante perché ci fa capire come il cervello si sta evolvendo, come la malattia lo sta trasformando e l'unico modo è quello di avere a disposizione immagini, acquisite serialmente nel tempo.

Questo in particolare per la sclerosi multipla come vi ha aiutato?

Per la sclerosi multipla la risonanza magnetica è stata rivoluzionaria. Prima di tutto per la diagnosi, in cui va dimostrata la disseminazione nel tempo e nello spazio degli eventi clinici o delle lesioni. Quando ero specializzanda, per porre la diagnosi di sclerosi multipla dopo un primo episodio clinico si doveva aspettare un secondo episodio clinico con sintomi diversi. Il problema è che questo secondo episodio si può ripresentare dopo mesi o anni. La malattia però continua a progredire, si tratta di una malattia subdola, elusiva, le lesioni demielinizzanti continuano a formarsi, ma se non sono in aree cerebrali particolarmente eloquenti da un punto di vista neurologico, rimangono mute, mentre il danno continua ad accumularsi. La malattia c'è ma rimane invisibile e il paziente pensa di stare bene, quindi non richiede l'attenzione del

medico, ritardando così l'inizio della terapia. La risonanza magnetica permette di anticipare la diagnosi di sclerosi multipla spostandola sempre più verso l'inizio biologico della malattia e questo è un grande vantaggio, perché ci permette di iniziare subito la terapia. I trattamenti che modificano il decorso della malattia hanno cambiato la storia naturale della sclerosi multipla e, se iniziati precocemente, prevengono la formazione di nuove lesioni e il danno del tessuto cerebrale e, di conseguenza, l'accumulo di disabilità clinica.

La sclerosi multipla è una malattia genetica?

È una malattia infiammatoria/demielinizzante e neurodegenerativa cronica e disabilitante di cui non si conosce la causa e alla cui insorgenza contribuiscono molti fattori sia genetici sia ambientali. L'interazione tra fattori genetici e ambientali aumenta il rischio di ammalarsi di sclerosi multipla. Sono state identificate almeno duecento variazioni alleliche associate al rischio di ammalarsi di sclerosi multipla. È necessaria però l'interazione con certi fattori ambientali come per esempio un'infezione virale, in una determinata fase della vita, quella prepuberale in presenza di un background genetico predisponente. Altri fattori

ambientali chiamati in causa sono il livello di vitamina D nel sangue, l'esposizione alla luce solare, l'infiammazione del microbiota intestinale e il fumo di sigaretta.

Come valuta il progetto del Dipartimento di Eccellenza che si è appena concluso?

Molto positivamente da diversi punti di vista. Prima di tutto ha aumentato le potenzialità del Dipartimento in termini di competenze professionali e ha creato possibilità di collaborazione scientifica tra le diverse unità del Dipartimento stesso, permettendo di aumentare la produzione scientifica e la visibilità internazionale. Inoltre ha dato la possibilità al nostro Dipartimento di acquisire apparecchiature e personale specializzato nel campo della Neurooncologia, della Genetica e del Neuroimaging. Per esempio, quando ho iniziato a lavorare in Clinica Neurologica nel 2019 ho trasferito dagli Stati Uniti un grant di ricerca di cui ero titolare al Mount Sinai. Il progetto, coordinato dall'Università di Toronto in Canada, in collaborazione con diversi centri europei e americani, si propone di investigare se la riabilitazione cognitiva può essere potenziata dall'esercizio aerobico nelle persone con sclerosi multipla progressiva. Oltre a specifiche valutazioni cliniche, era necessario eseguire una risonanza magnetica funzionale per poter verificare l'efficacia del trattamento sui circuiti cerebrali. Grazie al progetto del Dipartimento di Eccellenza abbiamo acquistato tutta quella parte di strumentazione, che serve per la risonanza magnetica funzionale (ovvero software, sensori, cuffie, uno schermo) ed è stato possibile continuare proprio qui a Genova una ricerca iniziata negli Stati Uniti.

Questa è più ricerca di base?

No, è ricerca clinica, e l'abbiamo potuta realizzare grazie al Dipartimento di Eccellenza. Non basta avere l'apparecchio di risonanza magnetica, bisogna equipaggiarlo con altre strumentazioni come bobine, software di analisi, server per l'archiviazione dei dati e cluster per analisi veloce e parallela di molti dati. Quindi il bilancio del Dipartimento di Eccellenza per la parte riguardante le neuroimmagini è eccellente. C'è ancora un obiettivo del progetto di Dipartimento da realizzare e

consiste nell'assunzione di un giovane ricercatore non medico, con background in fisica e ingegneria per il Neuroimaging. Come dicevo prima, per usare strumentazioni così sofisticate c'è bisogno delle giuste competenze. Non basta spingere un bottone per produrre magicamente immagini magnifiche. Abbiamo bisogno di personale molto specializzato che abbia le competenze per l'acquisizione e l'analisi dei dati. A differenza degli Stati Uniti, e di molti Paesi europei, in Italia mancano i percorsi formativi per fisici e ingegneri di risonanza magnetica, è quindi difficile trovare le persone che abbiano il giusto background tecnico per lavorare nell'ambito delle neuroimmagini.

Questi specialisti dovrebbero essere formati nella Scuola di Ingegneria?

Sì nel Corso di Laurea e Specializzazione in Fisica e Ingegneria ma anche Matematica e Informatica. Si tratta di figure professionali molto importanti proprio in considerazione della costante sofisticazione tecnologica e della sua integrazione in campo biomedico.

È possibile fare un paragone fra la ricerca statunitense e la nostra?

Il livello della ricerca nel nostro ambito è di alto livello sia negli Stati Uniti che in Italia, nel nostro Paese però è molto più difficile dedicarsi alla ricerca a causa di limiti organizzativi. Ad eccezione dei grandi Istituti di ricerca nazionali e degli Ospedali privati, la ricerca nelle Università pubbliche viene svolta nel tempo libero dall'attività assistenziale e dall'insegnamento, che occupano la stragrande maggioranza del tempo. In America l'attività di ricerca è molto ben strutturata, organizzata, con risorse e fondi dedicati e criteri di selezione e promozione ben definiti. Purtroppo gli italiani pagano nel settore della ricerca, come in molti altri, il prezzo della burocrazia. Dovremmo unire le forze e promuovere la trasformazione del sistema per valorizzare le potenzialità del nostro Paese.

Neuroimmagini in movimento

Laura Bonzano (Genova, 1978), Professore Associato di Scienze Tecniche Mediche Applicate all'Università di Genova. Coordinatore del Consiglio dei Corsi di Studio in Scienze Motorie.

Lei è un ingegnere biomedico, qual è il suo lavoro nell'ambito delle Neuroscienze?

Sono arrivata in Clinica Neurologica (il Dipartimento allora si chiamava DiNOG) nel 2005, quando era appena nato il Centro di ricerca di risonanza magnetica sulle malattie del sistema nervoso e bisognava organizzarlo, capire la strumentazione che poteva essere utile. Mi sono occupata di ottimizzazione dei protocolli di acquisizione delle immagini e dell'elaborazione dei dati nell'ambito della ricerca, in particolare su ictus, sclerosi laterale amiotrofica e cefalee. Il settore principale di attività è stato però quello della sclerosi multipla. Inizialmente mi sono dedicata alla quantificazione del danno, oltre quello che il radiologo può normalmente vedere. Non si tratta solo di analizzare l'immagine, diciamo la fotografia, ma, con opportune tecniche di elaborazione, arrivare a quantificare il danno, anche nelle sue diverse gradazioni; come nella sostanza bianca che apparentemente può sembrare normale ma dove, invece, può celarsi una patologia. Il contributo del bioingegnere è di definire gli algoritmi, le procedure di analisi per conoscere sempre meglio il danno, perché anche la lesione che si vede può essere ulteriormente indicativa di altri processi in corso.

Quindi non solo una macchina migliore per analizzare ma anche un'analisi migliore delle immagini?

Esatto. Questo già a partire dalla scelta delle sequenze da utilizzare (*le sequenze di risonanza sono particolari configurazioni di impulsi del campo magnetico che permettono di generare immagini con differenti dettagli a seconda di quello che si vuole mettere in evidenza Ndr*). L'esame

di risonanza magnetica può infatti essere effettuato in molti modi, ci sono delle sequenze di routine e altre che si impostano appositamente per la ricerca.

A quali sequenze si riferisce in particolare?

Ci sono diverse tecniche dette quantitative o avanzate di risonanza magnetica. Prima quando parlavo del grado di danno mi riferivo in particolare all'Imaging ottenuto con il Tensore di Diffusione (DTI). Con questa tecnica si valuta il moto delle molecole d'acqua all'interno delle fibre del sistema nervoso, si va ad analizzare il danno in una microstruttura ad una risoluzione spaziale che va ben oltre quella che vediamo in un normale esame di risonanza. Si può ottenere così un'informazione sull'architettura del nostro sistema nervoso, questa è una tecnica che ho usato molto per gli aspetti strutturali. Per gli aspetti funzionali, si utilizza la risonanza magnetica funzionale, che si basa su un segnale che dipende dal livello di ossigenazione del sangue.

Si può analizzare sia la struttura del sistema nervoso che la sua funzionalità?

Struttura vuol dire integrità dei circuiti cerebrali, funzione se le stesse aree svolgono adeguatamente il loro compito. Il radiologo osserva immagine per immagine, ha una conoscenza dell'anatomia, e va a visualizzare le aree in cui il segnale è alterato. La nostra invece è un'analisi quantitativa, a livello di microstruttura si possono vedere le fibre della sostanza bianca, oppure si può analizzare la funzionalità. Se eseguiamo un compito motorio, cognitivo o riceviamo uno stimolo, le aree del cervello deputate a tali compiti richiamano ossigeno, che arriva attraverso un aumento del flusso sanguigno. Questo è il segnale che andiamo a studiare.

Grazie al progetto del Dipartimento di Eccellenza avete acquistato un cosiddetto fantoccio, cos'è e come funziona?

Si tratta di una sfera che simula una testa umana e viene utilizzata per impostare delle sequenze prima di provarle sull'essere umano. La sfera contiene una soluzione con determinate sostanze, i metaboliti, presenti nel cervello e viene posizionata nella risonanza. La si analizza al fine di

ottenere un protocollo da applicare poi alle persone. In questo caso la spettroscopia va a vedere i metaboliti in determinate aree di interesse, si ottiene quindi un'informazione di tipo biochimico, molecolare. Oggi con la risonanza a 3 Tesla abbiamo la possibilità di studiare neurotrasmettitori del tipo eccitatorio o inibitorio; con l'esame di questo fantoccio possiamo testare nuove sequenze che non sono ancora standard. Durante ogni studio di ricerca dobbiamo sempre acquisire dati sui soggetti sani per poi confrontarli con le situazioni patologiche. Il fantoccio ci permette di semplificare la procedura del test della sequenza, evitando di dover coinvolgere volontari che verranno invece reclutati una volta ottimizzata la sequenza.

La 3 Tesla è la nuova frontiera delle neuroimmagini? Quali sono le prospettive future?

In generale, la ricerca tecnologica sulla risonanza va verso un aumento del campo magnetico, perché si pensa che questo possa sempre più definire le immagini. Bisogna, però, fare i conti con l'aspetto di sicurezza, perché sull'uomo non si possono usare dei campi di intensità troppo elevata.

Come si inserisce in questo contesto il tema della riabilitazione?

Non ci si può fermare all'analisi struttura/funzione, senza mettere i risultati in relazione ad aspetti comportamentali, cognitivi e motori, in questo rientra la fase di riabilitazione. Una riabilitazione efficace può avere degli effetti visibili a livello cerebrale, nella riorganizzazione dei circuiti, sfruttando la plasticità del sistema nervoso. Il cervello crea nuovi percorsi, nuove reti funzionali. Può accadere che due strutture che in un soggetto sano non funzionano insieme, arrivino a 'collaborare' per compensare il danno.

In tutte le patologie? E come si verificano questi miglioramenti?

Questo discorso di plasticità e riorganizzazione è ampiamente riportato nella letteratura scientifica relativa all'ictus e, più recentemente, alla sclerosi multipla. Prima si fa la risonanza, quindi si propone un trattamento di riabilitazione motoria, poi si verificano gli effetti sul sistema nervoso.

In una patologia come la sclerosi multipla sappiamo che certi indici possono peggiorare anche in pochi mesi seguendo il decorso della malattia. Se dopo un percorso riabilitativo questi indici migliorano, o rimangono stabili, è già un buon risultato.

In quali percentuali avviene questo miglioramento?

Nella ricerca facciamo analisi solo a livello di gruppo, non diamo mai delle risposte individuali. Come gruppo gli effetti positivi si dimostrano in particolare con la riabilitazione attiva. Il paziente si deve muovere, deve compiere degli esercizi finalizzati a degli scopi ben precisi, esercitare il controllo del movimento volontario, questo ha degli effetti benefici molto maggiori rispetto alla riabilitazione passiva, in cui è il fisioterapista che fa muovere il paziente perché, in questo caso, non sono stimolate tutte le aree cerebrali relative al controllo del movimento volontario. È una metodologia di cui si parla al massimo da dieci anni. Prima, al contrario, c'era l'indicazione a far stare i malati più fermi, mentre adesso addirittura si può arrivare a un'attività sportiva, ovviamente adeguata, prevedendo gli intervalli giusti, perché sono pazienti che hanno come sintomo la fatica, quindi bisogna dosare i programmi. Comunque, l'indicazione è di coinvolgere sempre di più la persona, per aumentarne la motivazione.

Ho partecipato a un'iniziativa in collaborazione con l'AISM (Associazione Italiana Sclerosi Multipla), in cui abbiamo portato un gruppo di ragazzi con sclerosi multipla all'Isola d'Elba per svolgere attività in ambiente acquatico, come vela, windsurf, stand-up paddle surfing. Purtroppo, al momento non abbiamo ancora pubblicato i risultati di questa esperienza, che è stata molto interessante da un punto di vista scientifico e coinvolgente per i ragazzi.

Abbiamo visto che per la sclerosi multipla le terapie sono migliorate.

Assolutamente sì. Non parlo solo dei farmaci, che non sono di mia competenza, ma del fatto che recentemente si sta puntando di più anche sulla riabilitazione; la FISM (Fondazione Italiana Sclerosi Multipla) sta finanziando progetti di riabilitazione. Vent'anni fa non era così. Il mio Settore Scientifico Disciplinare, Scienze Tecniche Mediche

Applicate, supporta proprio l'idea di fare ricerche con le neuroimmagini orientate alla riabilitazione.

Sembra non sia sempre facile formare ingegneri specializzati nelle neuroimmagini.

Io svolgo un corso alla Laurea Magistrale di Bioingegneria che si chiama Tecnologie Mediche per le Neuroscienze Cliniche, in cui cerco proprio di introdurre gli ingegneri alle tecniche avanzate di risonanza magnetica, non solo come analisi delle immagini in sé, ma in relazione ad aspetti comportamentali, cognitivi e motori sia nel soggetto sano che in quello affetto da patologie neurologiche, ad esempio utilizzando protocolli sperimentali di apprendimento e coordinazione bimanuale, basati su strumentazione innovativa per la misura della performance.

Quali sono le prospettive tecnologiche del suo settore?

La nuova frontiera è studiare l'attività della corteccia cerebrale in movimento. Nella risonanza, il paziente è dentro un tubo, sdraiato su un lettino, può fare quindi pochissimi movimenti. Adesso ci sono nuovi

strumenti che possono consentire un'analisi del paziente in movimento, persino durante un gesto sportivo. Attraverso una cuffia si studia il paziente in un ambiente ecologico, mentre svolge le sue attività quotidiane. Anche nei bambini molto piccoli, uno o due anni, che magari guardano un cartone animato o giocano, è un modo per studiare l'attività corticale durante attività quotidiane. Abbiamo acquisito in collaborazione con la FISM questo strumento, da utilizzare anche nell'analisi del cammino.

Come funziona?

Può ricordare la risonanza magnetica funzionale, perché studia l'afflusso di sangue ossigenato, come ho già detto l'ossigeno viene richiamato dalle aree del cervello che sono attive in quel momento. Però, mentre la risonanza è basata su campi magnetici, la functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) è basata su un segnale ottico: ci sono delle piccole sorgenti che emettono luce, la luce attraversa la corteccia, viene rilevata dai detettori. Andando a studiare la differenza tra la luce emessa e la luce ricevuta si può avere una stima delle variazioni di concentrazione di emoglobina ossigenata e quindi della funzionalità in movimento. Questo sicuramente apre nuove prospettive, l'analisi è complessa, non c'è ancora uno standard, ma ci stiamo lavorando e ritengo che questa tecnologia sarà sempre più utilizzata.

STUDIO MEDICI
NEUROCHIRURGIA
Prof. Gianluigi Zona
ZONA
GIANLUIGI
DIRIGENTE MEDICO
NEUROCHIRURGO
PERS.UNIVERSITARIO

La neurochirurgia che riplasma il cervello

Gianluigi Zona (Napoli, 1968), Professore Ordinario di Neurochirurgia all'Università di Genova. Direttore dell'UOC (Unità Operativa Complessa) Clinica Neurochirurgica e Neurotraumatologica dell'IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino.

La Neurooncologia è una delle tre aree in cui si è organizzato il progetto del Dipartimento di Eccellenza. In che modo?

La Neurooncologia, che tratta le patologie oncologiche del sistema nervoso centrale, in realtà non è una branca, ma la coagulazione di più branche: la Neurochirurgia, la Neuroradiologia, la Radioterapia, l'Oncologia Medica, l'Anatomia Patologica, solo per citarne alcune. Un gruppo di discipline che si organizzano operativamente, all'interno del Policlinico San Martino, nei DMT (Disease Management Team).

Qual è la loro funzione?

Nascono per assicurare al paziente un percorso di cura coerente, secondo le linee guida più aggiornate, e quindi per migliorare l'assistenza. Al tempo stesso servono a incrementare la parte didattica e di ricerca che è funzionale alla mission tanto del Dipartimento universitario che dell'IRCCS.

Un coordinamento complesso.

Il Dipartimento di Eccellenza è nato in un periodo storico particolare. Il San Martino, questa grande famiglia che è il San Martino, è composta da tre anime: Università, Ospedale e IRCCS. Sono tre giurisprudenze diverse che spesso è difficile armonizzare. Nel 2011 il San Martino è stato riconosciuto come IRCCS Oncologico, e successivamente ha avuto anche il riconoscimento ministeriale per le Neuroscienze. Il *trait d'union* tra queste due anime, apparentemente molto distinte, è stata proprio la Neurooncologia.

E in questo contesto la sua specialità, la Neurochirurgia, svolge un ruolo centrale. Perché?

Da sempre il trattamento chirurgico dei tumori cerebrali è un passaggio molto importante; a tutt'oggi, nonostante gli avanzamenti dei trattamenti radioterapici e anche medici oncologici, il gesto chirurgico rappresenta una tappa fondamentale. Un paziente che può essere sottoposto a un'asportazione, quanto più radicale, delle cellule tumorali (ma questo non sempre è possibile) ha una prognosi in termini di sopravvivenza, quindi di vita residua, superiore a un paziente che ha fatto una semplice biopsia. L'IRCCS, storicamente, si è sempre occupato di Neurooncologia e in particolare ha fortemente voluto l'affinamento di determinate tecniche neurochirurgiche, che ormai da quasi un decennio abbiamo introdotto qui a Genova. Il San Martino non ha nulla da invidiare agli altri grandi centri oncologici italiani di punta; a dispetto di questa sorta di fascino che i liguri subiscono per l'emigrazione al di là degli Appennini.

Ci faccia un esempio di queste nuove tecniche.

Di fronte a un tumore cerebrale molto aggressivo, ad esempio quello che una volta veniva definito glioblastoma (la classificazione dei tumori cerebrali viene periodicamente rivista alla luce delle nuove tecniche di diagnostica molecolare e non solo), ci sono due strade che il chirurgo può perseguire: togliere pochissimo tumore per evitare di creare al paziente un danno che peggiorerebbe la qualità della sua vita residua, oppure si può scegliere la strada di un'asportazione più radicale, ma il paziente corre dei rischi funzionali eccessivamente elevati. In questa situazione entrano in gioco tutte le nuove tecniche microchirurgiche, ad esempio l'operazione in pazienti svegli, l'integrazione in sala operatoria delle neuroimmagini, attraverso l'utilizzo di sequenze particolari che ci permettono di individuare i fasci di associazione tra diverse strutture cerebrali, l'utilizzo della neurofisiopatologia intraoperatoria. Tutto ciò permette di ottenere un risultato importantissimo, che io chiamo la resezione funzionalmente massimale, cioè viene asportato tutto quello che si può del tumore fermandosi dove si incontra la funzione. Il limite della resezione quindi non è più puramente anatomico, ma, appunto,

la funzione. Si tratta di una valenza di ricerca elevatissima perché ci è capitato molte volte – e questo è il fascino del nostro cervello e della sua cosiddetta 'plasticità' neuronale – di esserci fermati in un primo intervento, di aver rivalutato il paziente a distanza di tempo e quelle aree funzionali che prima rappresentavano il confine invalicabile, oltre il quale non si poteva andare con la resezione, si sono modificate. Un riarrangiamento che può avvenire spontaneamente o, in alcuni casi, anche attraverso una procedura di stimolazione magnetica transcranica. Se noi, in fase di riabilitazione, stimoliamo certe zone del cervello a funzionare (detto in maniera semplice) al posto di altre zone, queste ultime possono poi essere sacrificate, asportando zone più ampie di tumore con una seconda chirurgia.

Una strettissima collaborazione fra diverse discipline.

Personalmente, come impostazione culturale e mentale, sono l'uomo delle alleanze e delle collaborazioni; bisogna uscire dal concetto della settorializzazione, delle monadi che non si parlano. Attraverso il confronto continuo dobbiamo arrivare a una sintesi; quindi la neurofisiopatologia, l'epilettologia, la diagnostica per immagini, la genetica e la diagnostica molecolare devono lavorare insieme. La diagnostica del tumore cerebrale, come di tanti altri tumori, non è più soltanto istologica (si guarda il vetrino e si fa una diagnosi), questo perché nel corso degli anni si è potuto osservare come a parità di analisi morfologica, cioè di come si presenta il tessuto preparato sul vetrino, i malati avevano delle sopravvivenze molto differenti.

Come funziona questo tipo di diagnostica?

Avviene attraverso analisi molto particolari, genetiche e molecolari, che ad esempio registrano con grande precisione l'espressione o meno di alcuni geni o proteine all'interno del tumore. Un altro fronte sul quale stiamo avanzando è quello della ricerca cosiddetta traslazionale, ovvero i reperti che escono dalla sala operatoria vengono destinati in parte alla diagnostica, ma un'altra parte viene riservata alla ricerca. Uno dei tanti motivi per cui queste neoplasie non riescono a essere vinte, è che all'interno delle popolazioni tumorali esistono delle cellule che sono,

semplificando, tumore propriamente detto e delle cellule invece ancora immature, che hanno la potenzialità di trasformarsi e dare origine a cellule malate, ma in effetti non lo sono ancora (il concetto della staminalità). Queste cellule si dividono quindi in una cellula che sarà tumore e in una cellula che è ancora staminale, cioè crea una progenie ma conservando sempre questa cellula primigenia non ancora differenziata. Tutte le terapie vanno verso le cellule già differenziate, non verso la cellula staminale, la cui sopravvivenza porterà necessariamente alla recidiva o alla progressione del tumore. Ora, tutto questo ha apparentemente poco in comune con l'attività chirurgica, ma non è così, in una visione più moderna. In Svizzera, dove mi sono in parte formato e dove ho lavorato per molti anni, nel lontano 1996 ho fatto parte di un gruppo di studio che ha messo a punto una delle prime terapie mediche efficaci contro i tumori cerebrali basato proprio sulla capacità o meno di riparare i danni che volutamente crea la chemioterapia la quale, di conseguenza, diventa meno efficace. Influire ad esempio su queste capacità di riparazione rende la cellula tumorale più fragile e la chemioterapia più efficace.

Nel nostro cervello abbiamo delle cellule staminali?

Nei tumori sicuramente, si chiama staminalità tumorale. Nel laboratorio di Neurooncologia, con il Professor Paolo Malatesta e il Dottor Antonio Daga, sono state isolate queste cellule staminali. La cosa interessante è che tali cellule staminali si riproducono, una cellula uguale a se stessa, ossia staminale e una cellula tumorale. I meccanismi di riparazione e alterazione cosiddetti epigenetici delle cellule staminali sono differenti dalle altre, il segreto sarà cercare vie chemioterapiche adatte alle staminali.

Fino a che punto la chirurgia gioca ancora un ruolo fondamentale?

In maniera molto semplificata, se io faccio 100 cento il numero di cellule che compongono il tumore, se ne levo 10 avrò 90 cellule che possono continuare a produrre questa staminalità. Ma se ne asporto 90 e ne lascio 10, il rischio che le staminali si riproducano diminuisce. Ecco perché l'entità dell'asportazione chirurgica incide sulla sopravvivenza del paziente ma anche sulla sua capacità di reagire alla radioterapia.

E qui si inserisce il discorso delle nuove tecnologie.

Oggi la sala operatoria neurochirurgica rassomiglia sempre più all'astronave di *2001 Odissea nello spazio*; è un concentrato di tecnologie. Come la neuronavigazione che, esattamente come avviene con il navigatore dell'autovettura, ci dice in ogni momento, mentre operiamo, in che area del cervello ci troviamo rispetto all'immagine di riferimento. Ma andiamo oltre integrandola con la ecografia cerebrale *real time*, e riuscendo ad ottenere un aggiornamento continuo dello stato del cervello durante l'intervento chirurgico. Infatti mentre opero ho a disposizione la risonanza magnetica eseguita il giorno prima al paziente, ma in realtà, man mano che intervengo, il cervello e il tumore cambiano la loro posizione reciproca e quella immagine risulta meno affidabile. Ebbene, con l'ecografia appunto o addirittura con la risonanza magnetica RM o la TC intraoperatoria, di cui speriamo presto di dotarci, posso aggiornare di continuo i dati radiologici a mia disposizione. Ma vado oltre. Esistono dei traccianti dotati di una fluorescenza specifica, che iniettati nel paziente prima dell'intervento si vanno a localizzare esclusivamente nel tessuto tumorale e non in quello sano. Ciò è molto utile sempre, quando si lavora con dei filtri specifici presenti all'interno

del microscopio operatorio, ma ancor più quando ci troviamo di fronte a tumori a basso grado di malignità, che morfologicamente sono quasi indistinguibili dal cervello sano.

Quali sono i suoi specifici settori di ricerca?

I settori di ricerca fondamentali sono quelli chirurgici, da sempre, anche nel caso del centro di Eccellenza per i tumori ipofisari. In realtà sono tumori che non riguardano il sistema nervoso, perché l'ipofisi è una ghiandola, ma che vengono topograficamente collocati come tumori cerebrali. Quindi i settori sono: la ricerca traslazionale, la staminalità e soprattutto in che modo allontanare sempre di più quel limite invalicabile che è rappresentato dalla funzione. Prima di tutto riconoscere tale limite, fermarci e vedere come possiamo riarrangiare le funzioni del cervello per continuare a spingere tali limiti sempre più in là.

Perciò, le cellule tumorali che vanno colpite sono proprio le staminali?

Diciamo che la chirurgia colpisce la parte che è già diventata tumore. Dobbiamo ridurre la quantità di cellule che possono proliferare e in cui ci stanno anche le staminali. Se ho cento cellule che si moltiplicano in due mesi avrò mille cellule, se ne ho dieci, in un mese ne avrò cento e quindi la sopravvivenza aumenta.

Ma siete in grado di distinguere le cellule?

No, chirurgicamente no. La staminalità si scopre in laboratorio, logicamente. In sala operatoria abbiamo una visione del tessuto, non della cellula.

In qualche modo la robotica vi sta aiutando?

La robotica piace molto ai media ma in realtà nella Neurochirurgia non ha avuto grandi applicazioni. Abbiamo la possibilità di fare delle biopsie cerebrali con dei bracci robotici che però non fanno molto di più rispetto a una biopsia tradizionale. Un altro esempio di stretta collaborazione tra specialità differenti, è quello che abbiamo sviluppato con i colleghi della Medicina Nucleare. Esistono tumori cerebrali

apparentemente omogenei all'analisi della RM tradizionale, ma noi sappiamo che per quanto sembri omogeneo, all'interno di quest'area di alterazione ci sono dei foci, delle localizzazioni più metabolicamente attive, e altre meno. Allora abbiamo messo a punto un sistema di fusione tra le immagini della risonanza con quelle di una PET, realizzata con l'utilizzo di un tracciante particolare, la Fluoro-DOPA, che produciamo adesso in Ospedale grazie al nuovo ciclotrone, che traccia proprio quelle zone più attive metabolicamente. Dopo tale fusione (anatomica e metabolica) possiamo scegliere con grande precisione il bersaglio delle nostre biopsie, aumentando la significatività diagnostica.

Cosa può dire alla fine dell'esperienza del Dipartimento di Eccellenza?

È stato un progetto importante che ha dato grande impulso alla Neurochirurgia. Per molto tempo la specialità si era un po' depauperata, mancavano le nuove leve universitarie, il progetto di Eccellenza ha permesso di tornare crescere: oltre a me anche un Ricercatore di tipo B che sta diventando Professore Associato, e un Ricercatore di tipo A. Ciò permetterà, tra le altre cose, spero a breve, di riportare finalmente a Genova, dopo tanti anni, la Scuola di Specializzazione in Neurochirurgia. Storicamente, le prime Scuole di Specializzazione in Neurochirurgia negli anni Sessanta furono fondate a Genova, col Professor Luigi Perria, a Milano con il Professor Paolo Emilio Maspes, e a Roma col Professor Beniamino Guidetti. Il mio sogno è quindi di riportarla a Genova e ciò può diventare possibile, anche grazie alle risorse messe in campo dal Dipartimento di Eccellenza.

TECNOLOGIE E SPAZI

Scalone della Clinica Neurologica

Busto del professor Lionello De Lisi, direttore della Clinica Neurologica dal 1935 al 1955

Atrio antistante la direzione della Clinica Neurologica

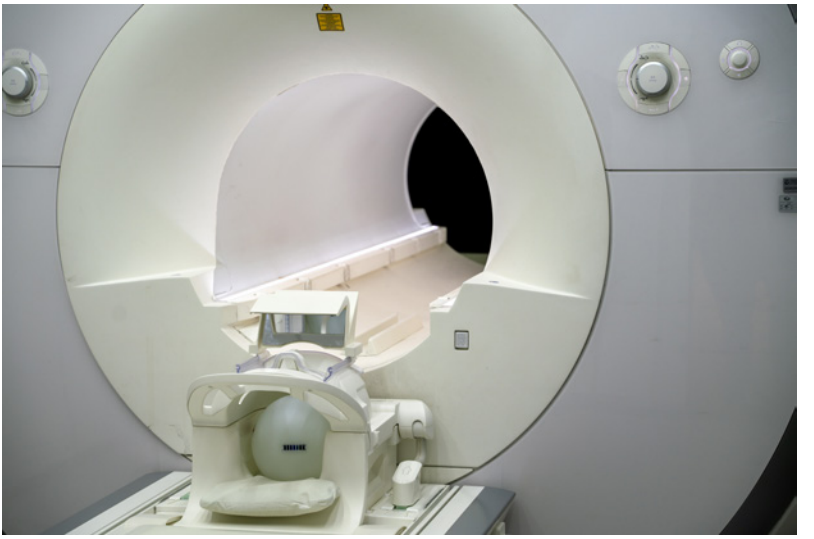
La professoressa Matilde Inglese nell'Aula Magna della Clinica

La facciata dell'edificio sede della Clinica Neurologica dell'Università di Genova in largo Daneo

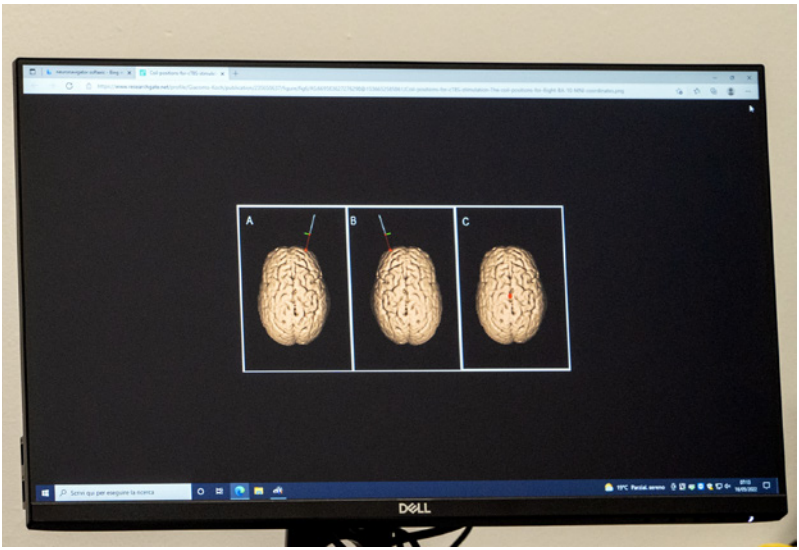
Particolari del laboratorio storico

Microtomo per sezioni ultrasottili e sullo sfondo microscopio, anni Ottanta

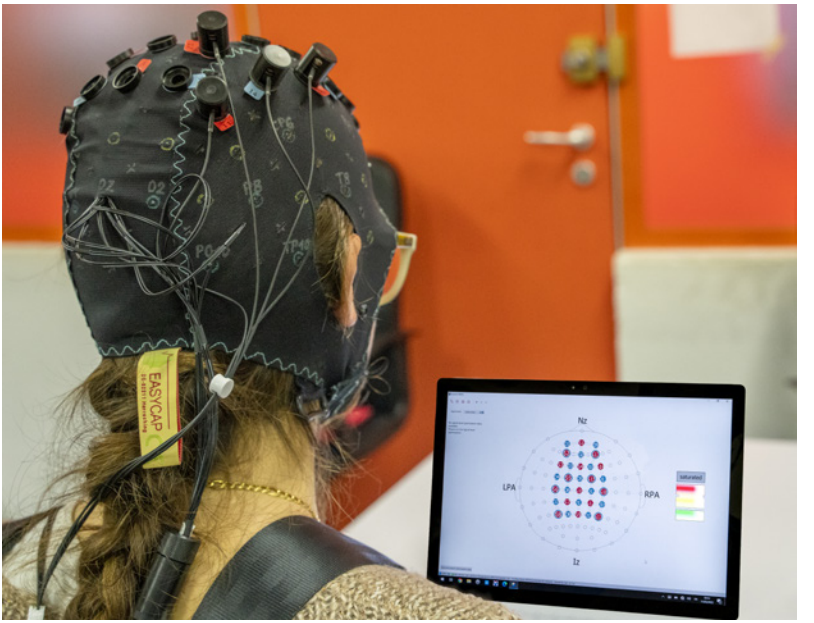
Microscopio elettronico, anni Ottanta



Fantoccio per sperimentazioni con risonanza magnetica e RM 3 Tesla



Neuromodulatore


EASYCAP
Nz
LPA
RPA
Iz

Neurostimolatore Magnetico Transcranico TMS

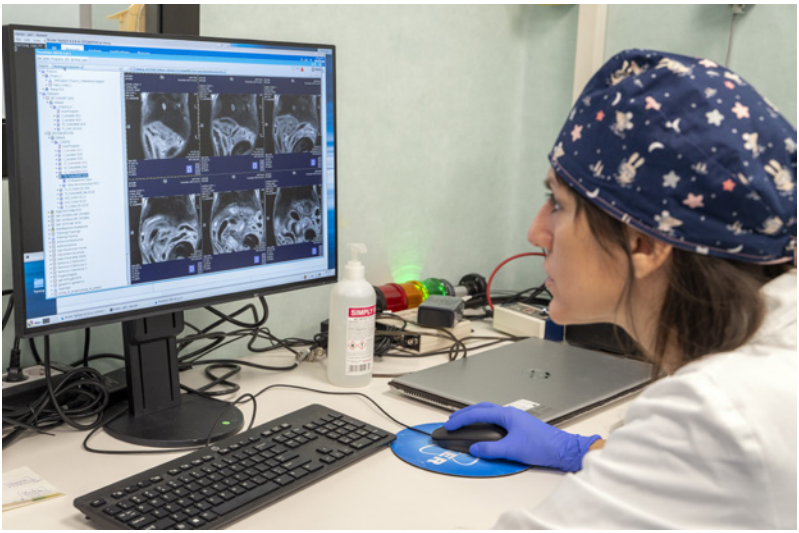
Guanto ingegnerizzato per analisi del movimento della mano

Sala per analisi cinematica del movimento

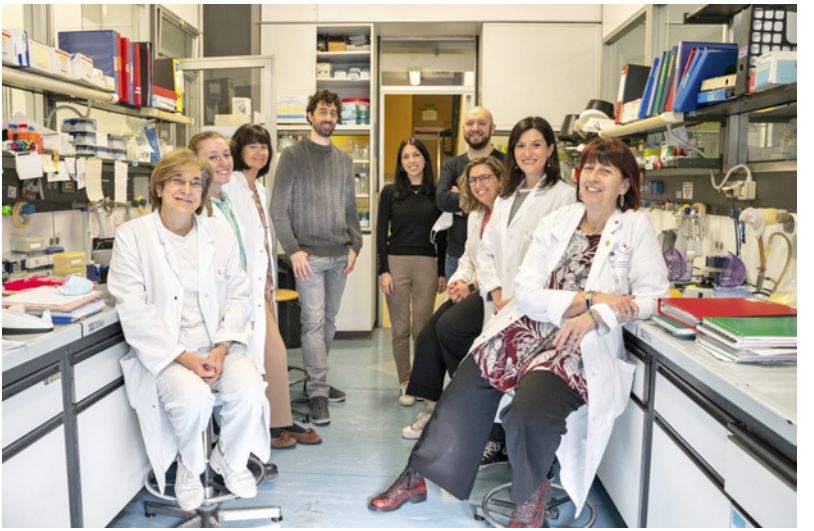
Sala operatoria del reparto di neurochirurgia di San Martino

BRUKER

BRUKER
PharmaScan 70/16 US

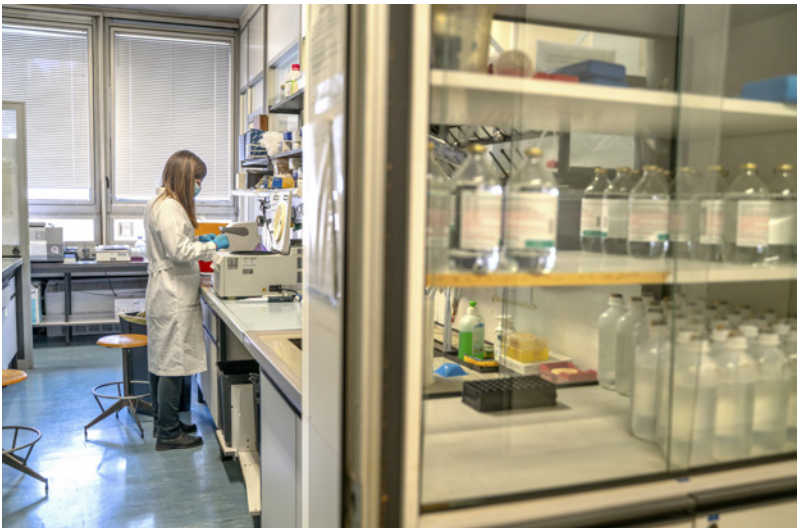


Risonanza magnetica per cavie 7Tesla



La professoressa Paola Mandich, prima a destra, con il suo gruppo di ricerca

Il professor Gianluigi Zona con una giovane ricercatrice



Laboratorio di genetica della professoressa Paola Mandich al DIMI

Ricercatrici nel laboratorio di genetica del professor Federico Zara al Gaslini

Collana ***Neuroscienze***

1. Gianluigi Mancardi, Leonardo Cocito e Andrea Seitun, *La clinica neurologica dell'Università di Genova*, 2015 (ISBN versione a stampa: 978-88-97752-54-7)
2. *Galassia Neuroscienze: alla ricerca dell'eccellenza*, a cura di Angelo Schenone e Giuliano Galletta, 2022 (ISBN versione a stampa: 978-88-3618-157-5; ISBN versione eBook: 978-88-3618-158-2)

TIPOGRAFIA ECOLOGICA

Rilegato all'interno del Carcere di Genova Pontedecimo

Angelo Schenone (Genova, 1956) è Professore in Neurologia, Direttore della Clinica Neurologica – Università di Genova e IRCCS San Martino. Dal 2021 è Direttore del Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili – DiNOGMI. La sua carriera è arricchita da tre soggiorni prolungati negli USA. La sua attività scientifica è attestata da oltre 260 pubblicazioni su riviste internazionali.

Giuliano Galletta (Sanremo, 1955), laureato in Filosofia, giornalista professionista, ha lavorato al «Secolo XIX», collaborato con il «Corriere della sera» e curato programmi radiofonici e televisivi. Tra le sue pubblicazioni, *Sanguineti/Novecento. Conversazioni sulla cultura del XX° secolo* (Il melangolo). Nel 2005 ha vinto il premio giornalistico Saint Vincent.

Il libro racconta, in un linguaggio divulgativo, l'attività del DiNOGMI, Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili dell'Università di Genova. Il DiNOGMI è stato uno dei vincitori del progetto Dipartimenti di eccellenza, promosso dal MIUR nel 2017. L'intervento ha l'obiettivo di selezionare e finanziare, con cadenza quinquennale, i migliori Dipartimenti delle università statali italiane. Nel periodo 2018-2022 il DiNOGMI è stato impegnato su tre grandi aree di intervento: Genetica, Imaging, Neurooncologia. Attraverso le interviste a dieci docenti del Dipartimento, il volume ha l'obiettivo di comunicare a un pubblico non specialistico i risultati di questa intensa attività, in relazione alla diagnosi e alla cura di importanti malattie, evidenziando la centralità della ricerca e del metodo scientifico, in un momento in cui il dibattito pubblico sembra sempre di più preda delle false notizie.

ISBN: 978-88-3618-158-2

9 788836 181582

Università di Genova

DIVULGAZIONE